

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 631 607**

51 Int. Cl.:

C07D 241/04	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)
A61K 31/495	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01)
A61P 15/00	(2006.01)
A61P 19/02	(2006.01)
C07D 295/13	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2012 PCT/US2012/068751**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013 WO13086496**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2012 E 12856118 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 2773352**

54 Título: **4-Arilpiperazinas 1-sustituidas como antagonistas del receptor opioide kappa**

30 Prioridad:

09.12.2011 US 201161568961 P

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

01.09.2017

73 Titular/es:

**RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE,
INTERNATIONAL (100.0%)
3040 Cornwallis Road
Research Triangle Park, NC 27709, US**

72 Inventor/es:

**CARROLL, FRANK, I.;
THOMAS, JAMES, B.;
NAVARRO, HERNAN, A.;
MASCARELLA, S., WAYNE;
RUNYON, SCOTT, P.;
JIN, CHUNYANG y
KORMOS, CHAD, M.**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 631 607 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

4-Arilpiperazinas 1-sustituidas como antagonistas del receptor opioide kappa

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de arilpiperazina que funcionan como antagonistas de receptores opioideos y pueden usarse para tratar una variedad de estados patológicos.

DESCRIPCIÓN DE LOS ANTECEDENTES

Los receptores opioideos μ , δ , κ y el receptor ORL-1 similar a opioide pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G (GPCR) que posee siete dominios helicoidales extendidos transmembrana en su arquitectura¹. La mayoría de esfuerzos de investigación centrados en este grupo de proteínas se ha dirigido hacia el receptor μ , puesto que media las acciones tanto de analgésicos opiáceos como opioideos tales como morfina y fentanilo, respectivamente². Sin embargo, con los años se ha vuelto cada vez más claro que toda la familia de proteínas está activamente implicada en multitud de procesos biológicos². Además, la aparición de antagonistas selectivos ha demostrado que existen oportunidades farmacoterapéuticas tanto por modulación negativa como positiva de esta familia de receptores³⁻⁸.

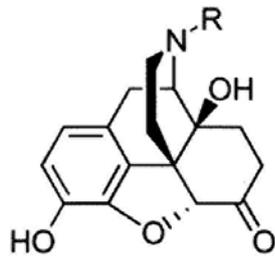
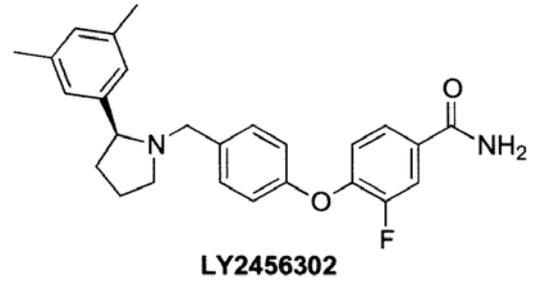
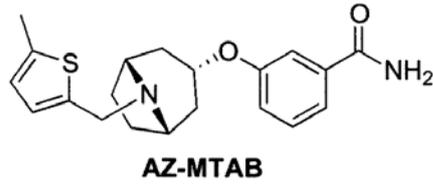
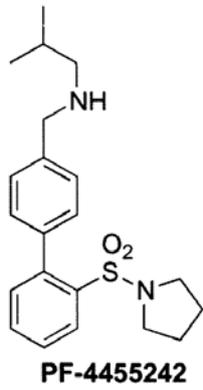
El sistema receptor opioide se ha estudiado extensamente, y se han sintetizado y evaluado miles de compuestos mediante ensayos de unión y funcionales *in vitro* así como por modelos animales⁷. Una parte integral del esfuerzo por caracterizar el sistema receptor opioide ha sido el descubrimiento de antagonistas potentes y puros. Se han usado extensamente naloxona (**1a**) y naltrexona (**1b**), ambos antagonistas competitivos en receptores opioideos μ , δ y κ ⁹, como herramientas farmacológicas para identificar y caracterizar sistemas opioideos. Adicionalmente, la naloxona está aprobada para tratar la sobredosis de heroína y para revertir la depresión respiratoria causada por morfina⁹. La naltrexona se usa para tratar el abuso de heroína y alcohol.

En 1978, Zimmerman y colaboradores reseñaron el descubrimiento de una serie estructuralmente única de antagonistas de receptor opioide puros basados en análogos N-sustituidos de 3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (2a, LY272922)¹⁰. Al contrario de naloxona (**1a**) y naltrexona (**1b**), donde la actividad antagonista depende del sustituyente N-alilo o N-ciclopropilmetilo, todas las trans-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidinas N-sustituidas (**2**), incluyendo el análogo N-metilico **2b**, son antagonistas de receptor opioide puros¹⁰⁻¹⁴. Algunos de los análogos más interesantes incluyen alvimopán (**3**), que es un fármaco aprobado por la FDA para el trastorno de motilidad GI¹⁵, LY255,582 (**2d**)¹³⁻¹⁶, que se desarrolló para tratar la obesidad, y el antagonista de receptor opioide κ selectivo JDTC (**4**)^{6-8,17}, que muestra actividad en modelos de rata de depresión¹⁸, ansiedad¹⁹ y recaída en cocaína inducida por el estrés¹⁸. Se han completado todos los estudios preclínicos para JDTC (**4**)^{6-8,17} y los estudios clínicos en fase 1 están en desarrollo.

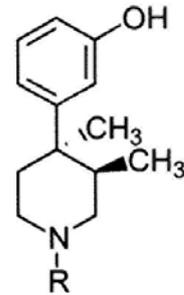
Trabajos anteriores condujeron al descubrimiento de 3-(piperazin-1-il 4-sustituido)fenoles (**5**) como una nueva clase de antagonistas de receptor opioide y remitieron dos solicitudes de patente para cubrir esta clase de antagonista de receptor opioide novedosa. Estos estudios se presentan en una publicación reciente²⁰. Estos compuestos son antagonistas de receptor opioide relativamente no selectivos. Por tanto, sus propiedades de receptor opioide son más parecidas a las de naloxona (**1a**), naltrexona (**1b**) y las 3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidinas N-sustituidas¹³ reseñadas originalmente.

Anteriormente, la clase opiácea, representada por naloxona (**1a**), naltrexona (**1b**) y las 3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidinas N-sustituidas, representadas por alvimopán, LY255,582 y JDTC, eran las dos únicas clases de antagonistas de receptor opioide puros no peptídicos conocidas. El descubrimiento de que los 3-(piperazin-1-il 4-sustituido)fenoles (**5**) son antagonistas de receptor opioide puros añadió un tercer ejemplo de esta importante clase de compuestos.

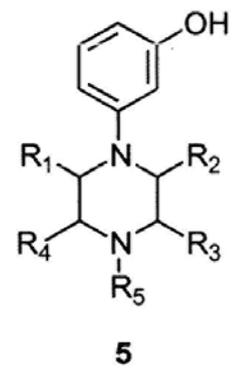
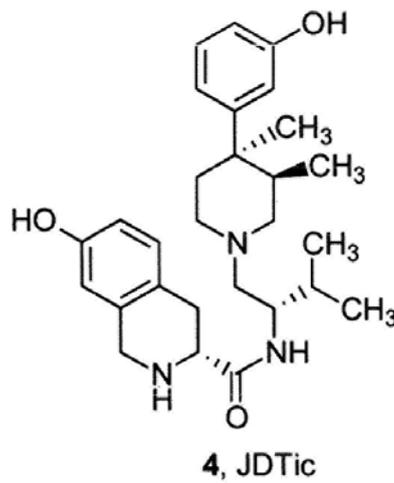
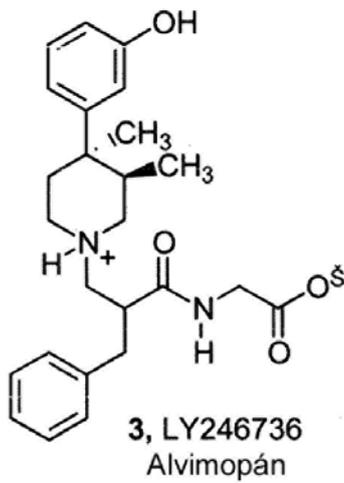
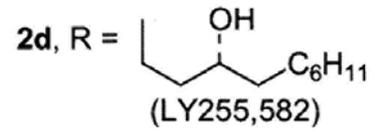
Más recientemente, se han reseñado AZ-MTAB^{21,22}, PF-4455242²³ y LY2456302²³ como antagonistas de receptor opioide κ selectivos. Estos compuestos tienen una estructura muy diferente en comparación con los compuestos discutidos anteriormente.



Naloxona (**1a**), R = CH₂CH=CH₂
 Naltrexona (**1b**), R = CH₂C₃H₅



2a, R = H
2b, R = CH₃
2c, R = C₆H₅(CH₂)₃



Los estudios con antagonistas opioides de κ selectivos han mostrado que este sistema está íntimamente implicado

en procesos cerebrales que se relacionan con estrés, miedo y ansiedad así como comportamiento de búsqueda de recompensa. Los estudios han mostrado que JD1c (4) y nor-BNI, otro antagonista opioide de κ selectivo, reducen de forma dependiente de la dosis el miedo y las respuestas inducidas por el estrés en múltiples paradigmas conductuales con roedores (inmovilidad en el ensayo de nado forzado¹⁸⁻²⁴, reducción del comportamiento exploratorio en el laberinto elevado en cruz y sobresalto potenciado por miedo)¹⁹. Además, los antagonistas de κ selectivos han mostrado reducir el restablecimiento inducido por el estrés de la autoadministración de cocaína en ratas¹⁸, bloquear la potenciación inducida por el estrés de la preferencia condicionada de lugar por cocaína²⁵⁻²⁷, reducir la autoadministración de etanol inducida por dependencia²⁸, disminuir la alimentación inducida por privación en ratas²⁹ y prevenir la inhibición prepulso mediada por U50.488³⁰. Estas observaciones referentes a las consecuencias conductuales del bloqueo de receptor en varias pruebas animales sugieren que los antagonistas de κ serán útiles para tratar ansiedad, depresión, esquizofrenia, adicción y trastornos alimentarios.

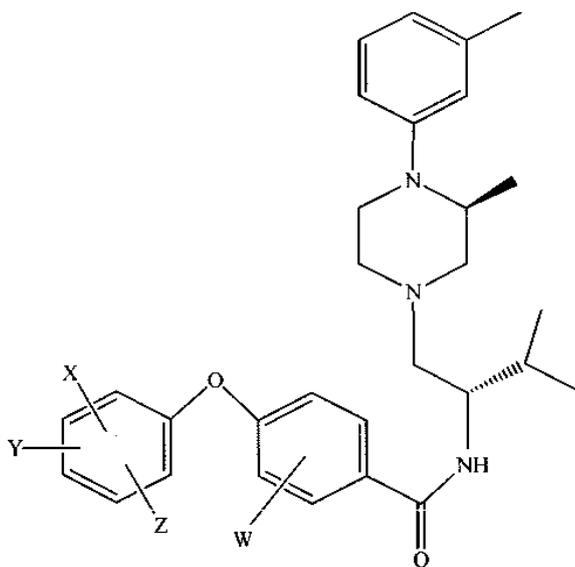
Los antagonistas de receptor opioide no selectivos anteriormente reseñados, tales como LY255582, se ha encontrado que aumentan el consumo de energía metabólica y reducen el peso en ratas obesas, manteniendo la masa muscular. Estos informes sugieren que los antagonistas de receptor opioide pueden ser útiles en la prevención, tratamiento y/o mejora del efecto de la obesidad. Eli Lilly and Company ha desarrollado nuevas clases de antagonistas de receptor opioide que interactúan con los receptores μ , δ y κ (denominados no selectivos) como farmacoterapias potenciales para tratar obesidad y enfermedades relacionadas^{31,32}. Las patentes de Lilly sugieren que sus compuestos serán útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de obesidad y enfermedades relacionadas incluyendo trastornos alimentarios (bulimia, anorexia nerviosa, etc.), diabetes, complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, trastornos sexuales/reproductivos, depresión, ansiedad, convulsiones epilépticas, hipertensión, hemorragia cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos del sueño, aterosclerosis, artritis reumatoide, apoplejía, hiperlipidemia, hipertriglicemia, hiperglicemia, hiperlipoproteinemia, abuso de sustancias, sobredosis de fármacos, trastornos de comportamiento compulsivo (tal como lamido de pata en perros) y comportamientos adictivos tales como por ejemplo ludopatía y alcoholismo.

En vista de lo anterior, sigue habiendo la necesidad de agentes mejorados que se unan a receptores opioides. Existe una necesidad particular de antagonistas del receptor opioide κ potentes y selectivos respecto a los receptores μ y δ .

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención descrita en la presente memoria está basada en el descubrimiento de una actividad antagonista del receptor opioide κ potente y selectiva con 3-(piperazin-1-il 4 sustituido)fenoles sustituidos. Dichos compuestos tienen una afinidad notablemente mayor por el receptor κ en comparación con el receptor μ o el receptor δ . Esta selectividad elevada por el receptor κ es particularmente significativa.

Por tanto, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula



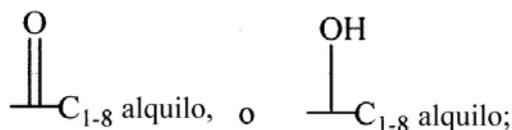
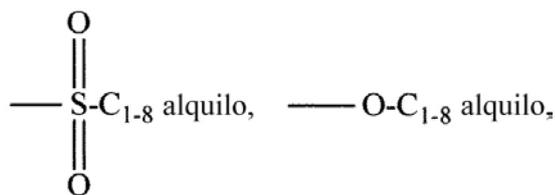
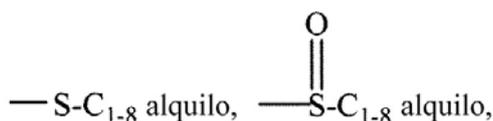
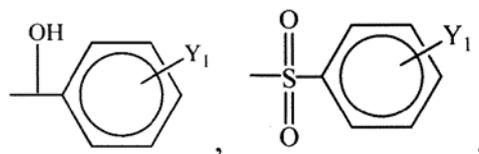
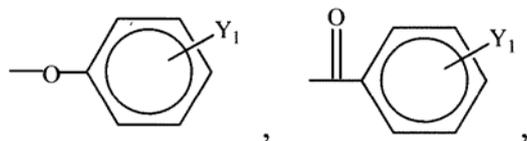
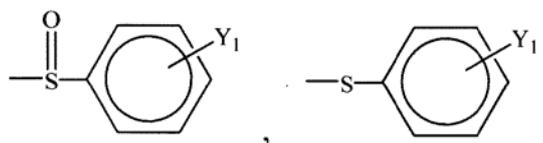
donde

W, X, Y y Z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, O-alquilo C₁₋₆, OH, F, Cl, Br, CN, CF₃, NO₂, N₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, SO₂NH₂, NR₃₁R₃₂, NHCOR₃₃, NHCO₂R₃₄, CONR₃₅R₃₆,
 5 CH₂(CH₂)_nY₂, CH₂O₂-alquilo C₁₋₈, CO₂-alquilo C₁₋₈ o C(=NH)NR₃₇R₃₈;

R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇ y R₃₈ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, CH₂-arilo sustituido con uno más sustituyentes OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂';

cada Y₂ es, independientemente, hidrógeno, CF₃, CO₂R₉, alquilo C₁₋₈, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂,

10 CONR₁₃R₁₄, CH₂OH, CH₂OR₈, COCH₂R₉,



15 cada n es independientemente 0, 1, 2 o 3;

cada R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ es, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo donde el grupo arilo está sustituido con uno o más sustituyentes OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, SO₂NH₂,

alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂';

cada Y₁ es, independientemente, hidrógeno, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, SO₂NH₂, OR₈, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄ o CH₂(CH₂)_nY₂, o dos grupos Y₁ adyacentes forman un grupo -O-CH₂-O- u -O-CH₂CH₂-O-;

- 5 cada Y₂' es, independientemente, hidrógeno, CF₃ o alquilo C₁₋₆;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención incluye también composiciones farmacéuticas que comprenden el antagonista de receptor opiode descrito anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

La presente invención incluye también el antagonista de receptor opiode discutido anteriormente para uso en un procedimiento de antagonización de receptores opioides, que comprende administrar una cantidad efectiva de antagonista de receptor opiode a un sujeto necesitado de ello.

- 15 La presente invención incluye también el antagonista de receptor opiode discutido anteriormente para uso en un procedimiento de tratamiento de adicción a fármacos, abuso de fármacos, depresión, ansiedad, esquizofrenia, obesidad y trastornos alimentarios, que comprende administrar una cantidad efectiva del antagonista de receptor opiode a un sujeto necesitado de ello.

- 20 La presente invención incluye también el antagonista de receptor opiode discutido anteriormente para uso en un procedimiento de tratamiento de adicción a alcohol, adicción a nicotina, adicción a cocaína y adicción a metanfetamina, que comprende administrar una cantidad efectiva del antagonista de receptor opiode a un sujeto necesitado de ello.

- 25 La presente invención incluye también el antagonista de receptor opiode discutido anteriormente para uso en un procedimiento de tratamiento de diabetes, complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, trastornos sexuales/reproductivos, convulsiones epilépticas, hipertensión, hemorragia cerebral, insuficiencia cardiaca congestiva, trastornos del sueño, aterosclerosis, artritis reumatoide, apoplejía, hiperlipidemia, hipertriglicemia, hiperglicemia, hiperlipoproteinemia, abuso de sustancias, sobredosis de fármacos, trastornos de comportamiento
30 compulsivo y comportamientos adictivos, que comprende administrar una cantidad efectiva del antagonista de receptor opiode a un sujeto necesitado de ello.

Se obtendrá una apreciación más completa de la invención y de muchas de las ventajas acompañantes de la misma al entender mejor la misma por referencia a las siguientes Figuras junto con la descripción detallada siguiente.

35

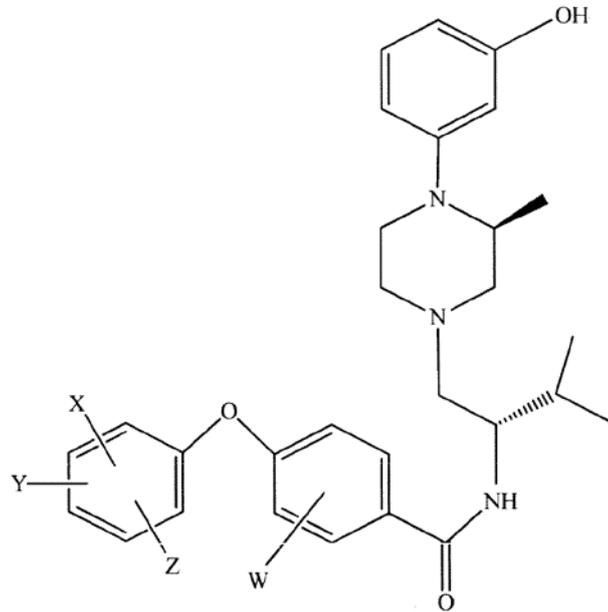
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Se proporciona una amplia descripción de la invención en la sección de Resumen anterior.

- 40 El grupo W es un sustituyente opcional en el grupo fenilo con el que está enlazado. Un especialista en la materia reconocerá que cualquier átomo de carbono en ese grupo fenilo, distinto de los átomos de carbono que están unidos a los grupos -O- y -C(O)-, puede ser CW. En una realización preferida, W es hidrógeno.

- Los grupos X, Y y Z son sustituyentes opcionales en el anillo con el que están enlazados esos grupos. Estos grupos
45 pueden enlazarse con cualquier átomo de carbono del anillo. En una realización, cada uno de X, Y y Z es un hidrógeno. En otra realización, uno de X, Y y Z es distinto de un átomo de hidrógeno como se define anteriormente. En otra realización, dos de X, Y y Z son distintos de un átomo de hidrógeno como se define anteriormente. En otra realización, cada uno de X, Y y Z es distinto de un átomo de hidrógeno como se define anteriormente.

- 50 Como se menciona anteriormente, el antagonista de receptor opiode se representa por la fórmula

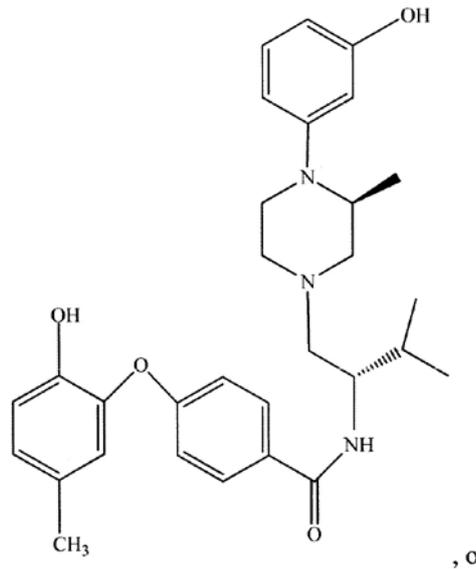
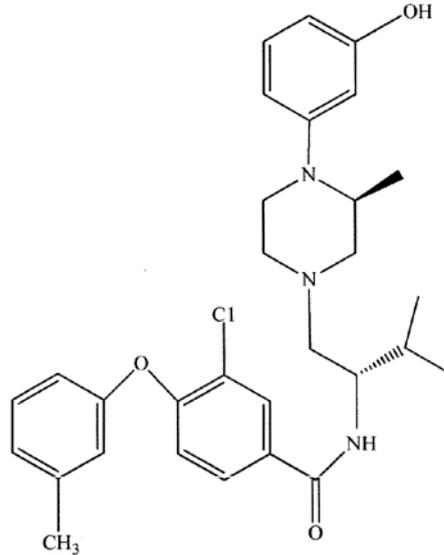


donde W, X, Y y Z son como se definen anteriormente.

5 En otra realización de la invención, W, X, Y y Z en cualquiera de los compuestos discutidos anteriormente son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, F, OH, Br, Cl, CN, CF₃, NO₂, SO₂CH₃, SO₂CF₃ o SO₂NH₂.

En otra realización de la invención, W, X, Y y Z de cualquier compuesto como se describe en la presente memoria son, independientemente, hidrógeno, metoxi, F, Cl u OH.

Los siguientes Ejemplos enumeran los compuestos específicos dentro del alcance de la invención, aunque se entenderá que tales compuestos no pretenden limitar el alcance de la invención definido en la presente memoria. En lugar de ello, tales compuestos pretenden ser ejemplificantes de la presente invención. Los ejemplos de compuestos dentro del alcance de la presente invención se representan por la fórmula:



En otra realización de la invención, el antagonista de receptor opioide es una sal farmacéuticamente estable.

5 En otra realización preferida de la presente invención, los antagonistas de receptor opioide son como se describe en la siguiente sección de Ejemplos.

La presente invención incluye todas y cada una de las combinaciones de los diferentes grupos estructurales definidos anteriormente, incluyendo aquellas combinaciones no específicamente expuestas anteriormente.

10

Como se usa a lo largo de esta divulgación, los términos "grupo alquilo" o "radical alquilo" engloban todos los isómeros estructurales de los mismos, tales como grupos y restos alquilo lineales, ramificados y cíclicos. A menos que se afirme otra cosa, todos los grupos alquilo descritos en la presente memoria pueden tener de 1 a 8 átomos de carbono, incluyendo todos los valores y subintervalos específicos entre medias, tales como 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos

de carbono. Los ejemplos representativos incluyen metilo, etilo, propilo y ciclohexilo.

Como se usa a lo largo de esta divulgación, los términos “grupo halogenoalquilo” o “radical halogenoalquilo” engloban todos los isómeros estructurales de los mismos, tales como grupos y restos lineales, ramificados y cíclicos. A menos
5 que se afirme otra cosa, todos los grupos halogenoalquilo descritos en la presente memoria pueden tener de 1 a 8 átomos de carbono, incluyendo todos los valores y subintervalos específicos entre medias, tales como 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Un grupo halogenoalquilo C₁₋₂ es particularmente preferido. Al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un átomo de halógeno, es decir flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización, todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno. Se prefiere flúor. Los grupos perfluoroalquilo se prefieren
10 particularmente. Los ejemplos de grupos halogenoalquilo incluyen trifluorometilo (-CF₃) y perfluoroetilo (-CF₂CF₃).

El grupo alqueno o grupo alquino puede tener uno o más dobles o triples enlaces, respectivamente. Como se apreciará fácilmente, cuando se une un grupo alqueno o alquino a un heteroátomo, no se forma un doble o triple enlace con el átomo de carbono unido directamente al heteroátomo. A menos que se afirme otra cosa, todos los
15 grupos alqueno y alquino descritos en la presente memoria pueden tener de 2 a 8 átomos de carbono, incluyendo todos los valores y subintervalos específicos entre medias, tales como 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Los ejemplos preferidos incluyen -CH=CH₂, -CH₂CH=CH₂, -C≡CH y -CH₂C≡CH.

El grupo arilo es un grupo arilo hidrocarbonado, tal como un grupo fenilo, naftilo, fenantrilo o antraceno, que puede
20 tener uno o más sustituyentes de grupo alquilo C₁₋₄.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable mediante protonación de las aminas con un ácido adecuado. El ácido puede ser un ácido inorgánico o un ácido orgánico. Los ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, ácidos clorhídrico, yodhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico,
25 acético, fumárico, tartárico y fórmico.

La selectividad del receptor opioide puede determinarse basándose en las afinidades de unión en los receptores indicados o su selectividad en ensayos funcionales opioides.

30 Los compuestos de la presente invención pueden usarse para unirse a receptores opioides. Tal unión puede lograrse poniendo en contacto el receptor con una cantidad efectiva del compuesto de la invención. Por supuesto, dicha unión en contacto se realiza preferiblemente en un medio acuoso, preferiblemente a fuerza iónica, pH, etc. fisiológicamente relevantes. El antagonismo de receptor es el modo de acción preferido de los compuestos descritos en la presente memoria.

35 Los compuestos de la invención pueden usarse también para tratar pacientes que tienen estados patológicos que mejoran al unirse receptores opioides o en cualquier tratamiento donde se desee la supresión temporal del sistema receptor opioide kappa. Tales estados patológicos incluyen adicción a opiáceos (tales como adicción a heroína), adicción a cocaína, nicotina o etanol. Los compuestos de la presente invención pueden usarse también como
40 agentes citostáticos, como agentes antiplaquetas, como inmunomoduladores, como inmunosupresores, como agentes antiartríticos, como agentes antialérgicos, como viricidas, para tratar la diarrea, como antipsicóticos, como antiesquizofrénicos, como antidepresivos, como agentes uropáticos, como antitusivos, como agentes antiadictivos, como agentes antitabaquismo, para tratar el alcoholismo, como agentes hipotensores, para tratar y/o prevenir la parálisis resultante de isquemia traumática, como neuroprotección general contra traumatismo isquémico, como
45 coadyuvantes para el tratamiento con factor de crecimiento nervioso de hiperalgesia e injertos nerviosos, como antidiuréticos, como estimulantes, como anticonvulsivos o para tratar la obesidad. Adicionalmente, los presentes compuestos pueden usarse en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson como coadyuvante en el tratamiento con L-dopa de la discinesia asociada al tratamiento con L-dopa.

50 Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para tratar la adicción, tal como adicción a cocaína, alcohol, metanfetamina, nicotina, heroína y otros fármacos de abuso. Con respecto a la nicotina, los compuestos de la presente invención son también útiles en el tratamiento de los efectos de abstinencia de nicotina.

Los compuestos pueden administrarse en una cantidad efectiva por cualquiera de las técnicas convencionales bien
55 establecidas en el campo médico. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse por vía oral, intravenosa o intramuscular. Cuando se administran así, los compuestos de la invención pueden combinarse con cualquiera de los vehículos y aditivos farmacéuticos bien conocidos que se usan habitualmente en tales composiciones farmacéuticas. Para una discusión de formas de dosificación, vehículos, aditivos, farmacodinámica, etc., véase *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 4ª edición, vol. 18, 1996, pág. 480-590, incorporado a la presente como

referencia. El paciente es preferiblemente un mamífero, prefiriéndose especialmente pacientes humanos. Las cantidades efectivas se determinan fácilmente por los especialistas en la materia. Los estudios de los presentes inventores no muestran toxicidad ni letalidad para los presentes compuestos a cantidades de hasta 300 mg/kg en ratones.

5

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como dosificación única al día o como múltiples dosificaciones al día. Cuando se administran como múltiples dosificaciones, las dosificaciones pueden ser dosis iguales o dosis de cantidad variable basada en el tiempo entre las dosis (es decir, cuando haya un tiempo mayor entre dosis, tal como por la noche al dormir, la dosis administrada será mayor para permitir que el compuesto esté presente en la corriente sanguínea del paciente durante el periodo de tiempo más largo a niveles efectivos).

10

Preferiblemente, el compuesto y composiciones que contienen el compuesto se administran como una única dosis o 2-4 dosis iguales al día.

Las composiciones adecuadas que contienen los presentes compuestos comprenden además un vehículo fisiológicamente aceptable, tal como agua o vehículos sólidos farmacéuticos convencionales y, si se desea, uno o más tampones y otros excipientes.

15

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse, por ejemplo, por los esquemas mostrados en los siguientes Ejemplos. Los especialistas en la materia apreciarán que la síntesis de los compuestos ejemplificados puede adaptarse fácilmente para la preparación de otros compuestos dentro del alcance de la fórmula general descrita anteriormente.

20

EJEMPLOS

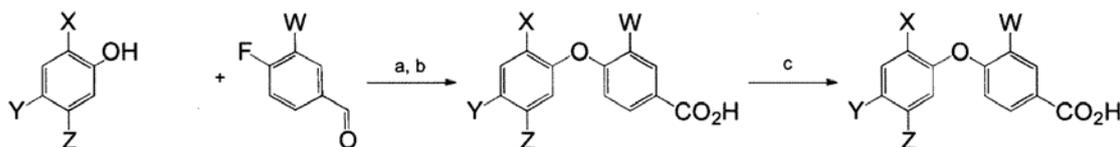
Habiéndose descrito en general esta invención, puede obtenerse una comprensión adicional por referencia a ciertos ejemplos no específicos que se proporcionan en la presente memoria con fines de ilustración solo y no se pretende que sean limitantes a menos que se especifique otra cosa.

25

Se describen a continuación la síntesis y actividad de compuestos ejemplares de la presente invención.

30

Esquema 1



8a W=X=Z=H, Y=CH₃

b W=X=Y=H, Z=F

c W=X=Y=H, Z=CH₃

d W=Y=Z=H, X=OCH₃

e W=X=Y=H, Z=OCH₃

f W=X=Z=H, Y=OCH₃

g X=OCH₃, Y=H, Z=CH₃

9a W=H

b W=CH₃

c W=Cl

10a W=X=Z=H, Y=CH₃

b W=X=Y=H, Z=F

c W=X=Y=H, Z=CH₃

d W=Y=Z=H, X=OCH₃

e W=X=Y=H, Z=OCH₃

f W=X=Z=H, Y=OCH₃

g W=CH₃, X=Y=Z=H

k W=Cl, X=Y=H, Z=CH₃

l W=Y=H, X=OCH₃, Z=CH₃

10h W=X=Z=H, Y=OH

i W=Y=Z=H, X=OH

j W=X=Y=H, Z=OH

m W=Y=H, X=OH, Z=CH₃

35 Reactivos: (a) K₂CO₃ o KOH, DMF, 175 °C, tubo sellado; (b) CrO₃, acetona, temperatura ambiente; (c) 48 % de HBr, AcOH, reflujo.

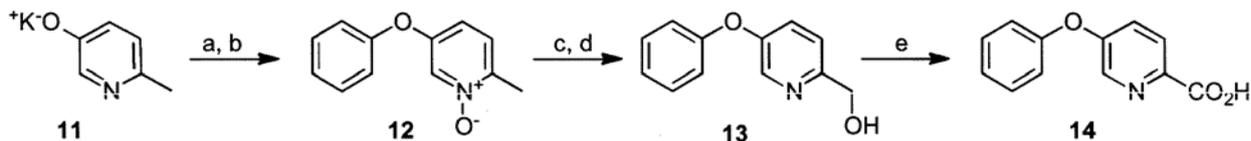
Se sintetizaron los ácidos 4-fenoxibenzoicos sustituidos **10a-10m** de acuerdo con la secuencia de reacción mostrada en el Esquema 1. Se dejaron reaccionar los fenoles **8a-8g** con 4-fluorobenzaldehído, 4-fluoro-3-metilbenzaldehído o 3-cloro-4-fluorobenzaldehído a alta temperatura en presencia de carbonato de potasio o hidróxido de potasio, facilitando diariléteres que se oxidaron con reactivo de Jones a los correspondientes ácidos **10a-10g**, **10k** y **10l**. Con

40

los compuestos donde X, Y o Z= OCH₃, el tratamiento con HBr al 48 % a reflujo facilitó los correspondientes ácidos hidroxisustituidos **10h-10j** y **10m**.

Esquema 2

5



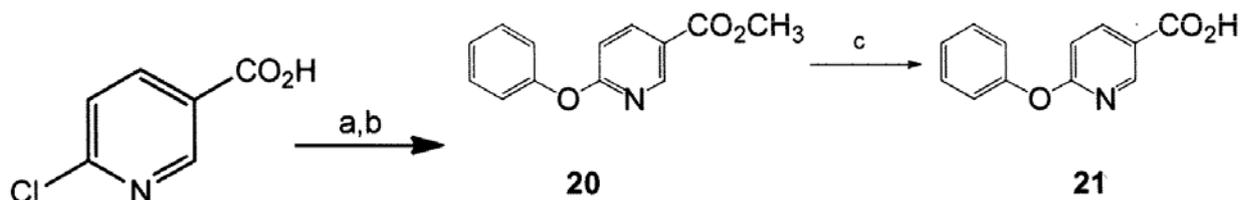
Reactivos: (a) yodobenceno, polvo de cobre, DMF, reflujo; (b) mCPBA, CH₂Cl₂, temperatura ambiente; (c) Ac₂O, AcOH, 150 °C, tubo sellado; (d) K₂CO₃, CH₃OH, H₂O, temperatura ambiente; (e) KMnO₄, acetona, 50 °C.

10

Se sintetizó el ácido **14** por la ruta mostrada en el Esquema 2. La condensación de éter de Ullmann de la piridina **11** con yodobenceno, seguida de oxidación con mCPBA, facilitó el *N*-óxido de piridina **12**. El tratamiento de **12** con anhídrido acético a 150 °C en un tubo sellado y la hidrólisis del intermedio resultante con carbonato de potasio en metanol acuoso procuró el alcohol **13**. La oxidación de **13** con permanganato de potasio proporcionó el ácido **14**.

15

Esquema 3

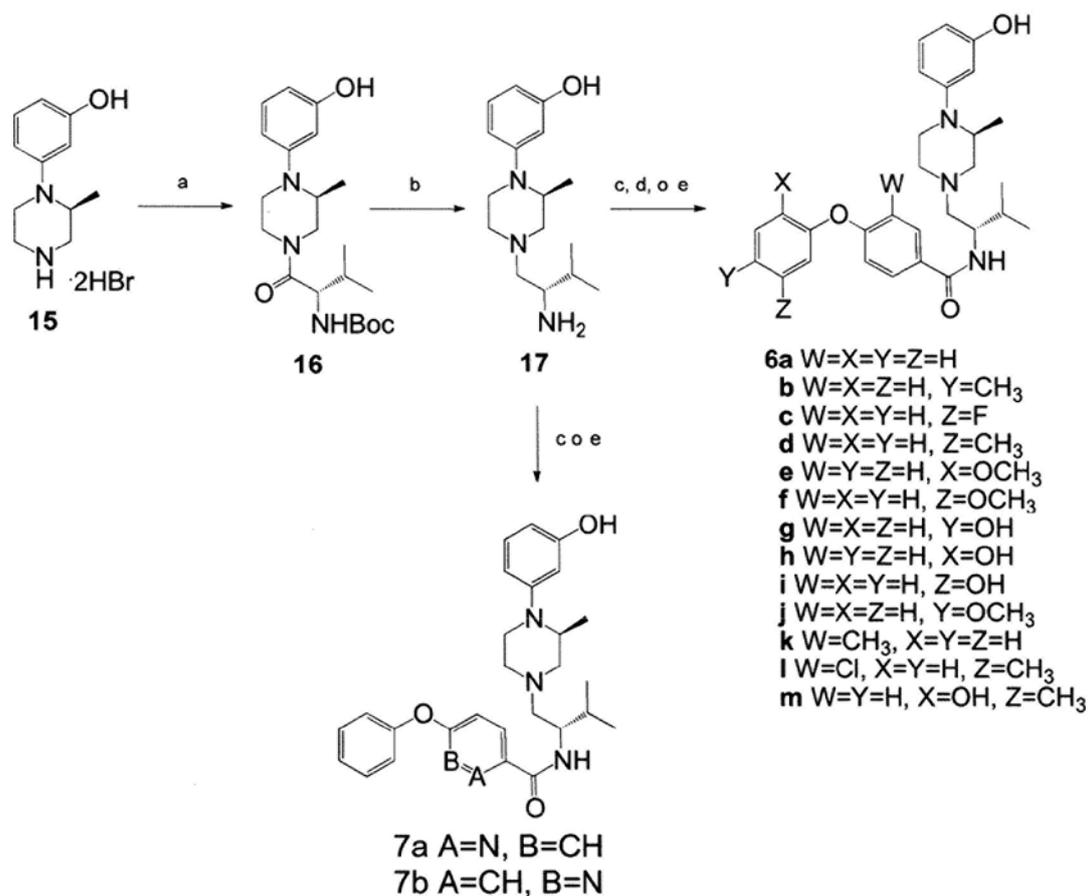


20 Reactivos: (a) TMSCHN₂, tolueno, MeOH; (b) fenol, Cs₂CO₃, CH₃CN, reflujo; (c) LiOH, MeOH, H₂O.

Se preparó el ácido **21** según la secuencia ilustrada en el Esquema 3. Se preparó el éster metílico del ácido 6-cloronicotínico usando trimetilsilildiazometano en tolueno y metanol. La sustitución aromática nucleófila con fenol dio el ariléter **20** que, tras saponificación con hidróxido de litio, facilitó el ácido carboxílico **21** deseado.

25

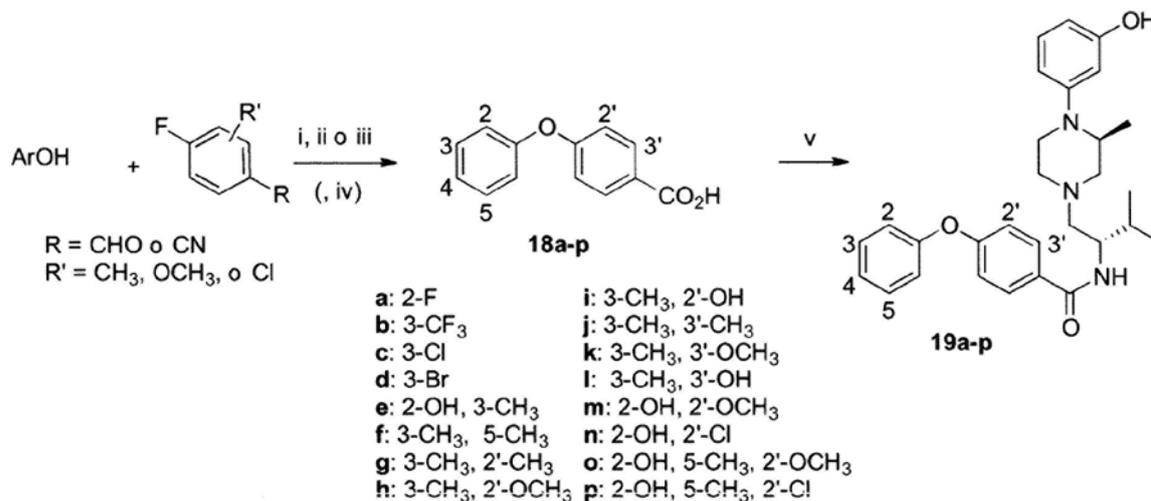
Esquema 4



Reactivos: (a) *N*-Boc-L-valina, HBTU, Et₃N, CH₃CN, temperatura ambiente; (b) BH₃-THF, temperatura ambiente y entonces HCl conc., reflujo; (c) ácido 4-fenoxibenzoico o **14**, HBTU, Et₃N, CH₃CN, temperatura ambiente; (d) **10a-10e**, BOP, Et₃N, CH₂Cl₂, temperatura ambiente; (e) **10f-10j** o **14** o **21**, EDC·HCl, Et₃N, CH₂Cl₂, temperatura ambiente.

Se sintetizaron los compuestos **6a-6m**, **7a** y **7b** siguiendo la secuencia de reacción resumida en el Esquema 4. Se sintetizó la piperazina de partida **15** según el procedimiento reseñado²⁰. El acoplamiento de **15** con *N*-Boc-L-valina usando HBTU procuró la amida **16**, que se redujo con borano en THF, seguido de tratamiento con HCl, dando la amina **17**. Se acopló la amina **17** con el ácido apropiado usando HBTU, BOP o EDC·HCl, facilitando los compuestos diana **6a-6m**, **7a** y **7b**. Se sintetizaron los compuestos **19a-p** mediante procedimientos similares a los usados para la síntesis de **6a-m** como se resume en el Esquema 5.

15 Esquema 5



Reactivos y condiciones: (i) KOH, DMF, 175 °C, 20 min; (ii) CrO₃, H₂SO₄ ac., acetona; (iii) KOH ac., reflujo; (iv) HBr, AcOH, reflujo; (v) 17, EDC·HCl, NEt₃.

5

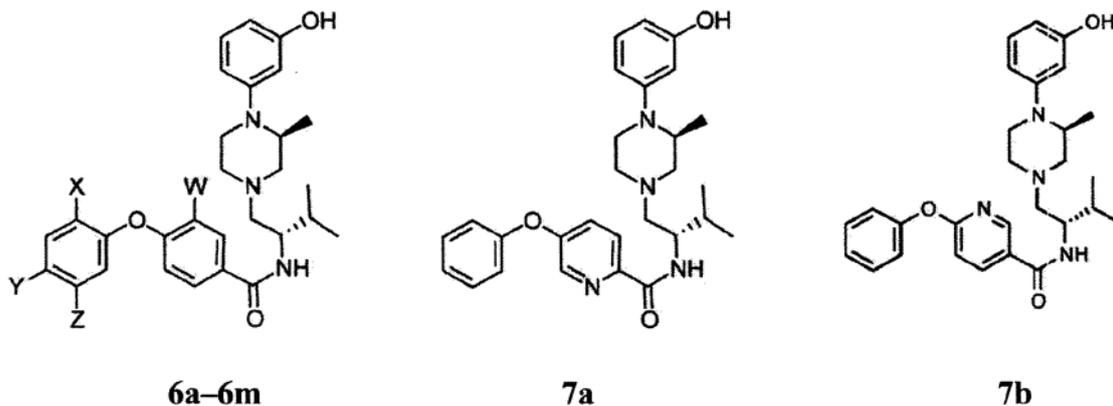
Actividad biológica

Se obtuvieron las medidas del antagonismo y especificidad de receptor opioide monitorizando la capacidad de los compuestos de prueba seleccionados de inhibir la estimulación de la unión de [³⁵S]GTPγS producida por los agonistas selectivos (D-Ala²,MePhe⁴,Gly-ol⁵)encefalina (DAMGO, receptor μ), ciclo[DPen²,D-Pen⁵]encefalina (DPDPE, δ) y 5,7,8(-)-N-metil-N-[7-(1-pirrolidinil)-1-oxaespиро[4,5]dec-8-il]bencenoacetamida (U69.593, κ) en receptores humanos clonados. Los datos se presentan en la Tabla 1.

Los compuestos **6a-6m**, **7a** y **7b** así como **19a-p** muestran una alta eficacia (bajos valores de K_e) para el receptor opioide κ en el ensayo funcional de [³⁵S]GTPγS *in vitro*, particularmente **6a**, **6b**, **6d**, **6f**, **6j**, **6k**, **6l**, **19a** y **19c-j**. Además, **6a**, **6d**, **6h**, **6l**, **19e**, **19g** y **19h** tienen una selectividad mayor de 60 y 131 por el receptor κ respecto a los receptores μ y δ.

Los compuestos de la presente invención son potentes antagonistas del receptor opioide κ en una prueba funcional *in vitro*. Algunos de los compuestos mostraban alta selectividad por κ respecto a los receptores opioides μ y δ.

Tabla 1. Inhibición de la unión de [³⁵S]GTPγS estimulada por agonista en los receptores opioides μ, δ y κ humanos clonados por compuestos



25

RTI-5989-	Comp.	W, X, Y, Z	μ , DAMGO K_e (nM) ^a	δ , DPDPE K_e (nM) ^a	K_e , U69.593 K_e (nM) ^a	μ/k	δ/k
305	6a	H, H, H, H	51 ± 14.9	570 ± 79	0.85 ± 0.35	60	671
320	6b	H, H, CH ₃ , H	20 ± 6	188 ± 33	0.69 ± 0.25	29	275
321	6c	H, H, H, F	30 ± 9.0	174 ± 4.5	1.48 ± 0.51	16	118
322	6d	H, H, H, CH ₃	18 ± 6	62 ± 20	0.18 ± 0.06	100	344
323	6e	H, CH ₃ O, H, H	127 ± 78	869 ± 205	5.60 ± 1.41	25	155
324	6f	H, H, H, CH ₃ O	33 ± 14	1502 ± 412	0.63 ± 0.13	52	2384
325	6g	H, H, OH, H	71 ± 19	1696 ± 377	8.6 ± 3.7	8	1.97
326	6h	H, OH, H, H	125 ± 10	960 ± 224	1.06 ± 0.26	146	906
327	6i	H, H, H, OH	69 ± 14	625 ± 121	1.85 ± 0.51	37	338
328	6j	H, H, CH ₃ O, H	17 ± 5	1383 ± 1049	0.60 ± 0.19	28	2305
329	6k	CH ₃ , H, H, H	15 ± 2	435 ± 143	0.63 ± 0.19	24	691
332	6l	Ci, H, H, CH ₃	43 ± 10	1100 ± 262	0.29 ± 0.13	148	3793
333	6m	H, OH, H, CH ₃	65 ± 18	93 ± 27	0.61 ± 0.27	106	152
316	7a	—	101 ± 16	2023 ± 678	2.8 ± 1.2	36	723
331	7b	—	60 ± 11	1790 ± 63	1.6 ± 0.3	38	1119

(a) Ninguno de los compuestos mostró actividad agonista a 10 μ M.

Procedimientos experimentales

5

Se determinaron los puntos de fusión usando un aparato de punto de fusión capilar MEL-TEMP II y no están corregidos. Se obtuvieron los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN-¹H y RMN-¹³C) en un espectrómetro de RMN Bruker Avance DPX-300 MHz o un espectrómetro de RMN Varian Unity Inova 500 MHz. Se reseñan los desplazamientos químicos en partes por millón (ppm) con referencia a un disolvente interno. Se corrieron los espectros de masas (MS) en un espectrómetro de masas Perkin-Elmer Sciex API 150 EX equipado con fuentes de APCI (ionización química a presión atmosférica) o ESI (turbopulverización) o en un instrumento Hewlett Packard 5989A por impacto electrónico. Se efectuaron los análisis elementales por Atlantic Microlab Inc., Atlanta, GA. Se midieron las rotaciones ópticas en un polarímetro AutoPol III, adquirido en Rudolf Research. Se llevó a cabo la cromatografía en capa fina analítica (TLC) usando placas de TLC de gel de sílice 60 F₂₅₄ de EMD. Se consiguió la visualización de la TLC con una lámpara UV o en una cámara de yodo. Se realizó la cromatografía en columna ultrarrápida en un sistema CombiFlash Companion usando columnas de gel de sílice preempaquetadas Isco o

10

15

usando gel de sílice de 60 Å (malla 230-400) de EM Science. Sistema disolvente: 80CMA= CHCl₃:MeOH:NH₄OH conc. 80:18:2. A menos que se afirme otra cosa, se obtuvieron los productos químicos de pureza de reactivo de fuentes comerciales y se usaron sin purificación adicional. Se llevaron a cabo todas las reacciones sensibles a la humedad y al aire y transferencias de reactivos bajo nitrógeno seco.

5

Procedimientos generales para la preparación de 3-[4-(piperazin-1-il sustituido)]fenoles (6a-6m, 7a y 7b)

Procedimiento General A. Se disolvieron el fenol apropiado (5,10 mmol) y KOH (5,10 mmol) en DMF (3 ml) antes de añadir el 4-fluorobenzaldehído apropiado (5,00 mmol). Se calentó la solución en un tubo sellado a 175 °C durante 20 min, se vertió en H₂O (25 ml) y se extrajo con Et₂O (75 ml). Se lavó la fase orgánica con H₂O (25 ml), salmuera (10 ml) y se secó (Na₂SO₄). Se disolvió el residuo bruto resultante de la concentración en acetona (25 ml) y se trató con reactivo de Jones (3 ml, CrO₃ 0,1 M en H₂SO₄ acuoso). Tras la terminación por TLC, se añadió isopropanol (3 ml) y se concentró la mezcla de reacción. Se disolvió el residuo en NaOH acuoso al 5 %, se filtró, se acidificó el filtrado con H₂SO₄ al 50 % y se extrajo con AcOEt (3 x 25 ml). Se secaron los extractos de AcOEt combinados (Na₂SO₄) y se concentraron, procurando el ácido 4-fenoxibenzoico sustituido deseado.

Procedimiento general B. Se añadieron la piperazina **17** (0,05 mmol) en THF (2 ml) y Et₃N (25 µl) a una solución del ácido apropiado (0,05 mmol) y reactivo BOP (0,05 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Después de 12 h, se purificó el residuo resultante de la concentración por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de AcOEt en hexano. Se disolvió el residuo de la concentración de las fracciones deseadas combinadas en CH₂Cl₂ y se trató con HCl seco en Et₂O. La retirada de disolvente, seguida de trituración del residuo con Et₂O, facilitó el producto deseado en forma de la sal diclorhidrato.

Procedimiento general C. Se añadieron HOBt (10 % en moles, EDC·HCl (0,12 mmol) y Et₃N (40 µL) a una solución del ácido apropiado (0,12 mol) y la piperazina **17** (0,12 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml). Después de 12 h, se purificó el residuo resultante de la concentración por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de AcOEt en hexano. Se disolvió el residuo de la concentración de las fracciones deseadas combinadas en CH₂Cl₂ y se trató con HCl seco en Et₂O. La retirada de disolvente, seguida de trituración del residuo con Et₂O, facilitó el producto deseado en forma de la sal diclorhidrato.

30

Se preparó **ácido 4-(4-metilfenoxi)benzoico (10a)** según el procedimiento general de Evans y col. a partir de ácido 4-tolilborónico y ácido 4-hidroxibenzoico³⁴. Rendimiento 13 %. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.05 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.98 (d, 4H, J = 8.7 Hz), 2.37 (s, 3H).

35 Se preparó **ácido 4-(3-fluorofenoxi)benzoico (10b)** a partir de 4-(3-fluorofenoxi)benzaldehído según el procedimiento general A. Rendimiento 80 %. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.08 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.35 (q, 1H, J = 7.7 Hz), 7.05 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.96-6.76 (m, 3H).

40 Se preparó **ácido 4-(3-metilfenoxi)benzoico (10c)** según el procedimiento general A. Rendimiento 46 %. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.06 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.28 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.02 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.90 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 2.37 (s, 3H).

45 Se preparó **ácido 4-(2-metoxifenoxi)benzoico (10d)** según el procedimiento general A. Rendimiento 31 %. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.99 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.10- 6.95 (m, 3H), 6.91 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.80 (s, 3H).

Se preparó **ácido 4-(3-metoxifenoxi)benzoico (10e)** según el procedimiento general A. Rendimiento 12 %. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.08 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.29 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.02 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 6.66 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 6.64 (s, 1H).

50 Se preparó **ácido 4-(4-metoxifenoxi)benzoico(10f)** según el procedimiento general A. Rendimiento 23 %. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.05 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.11-6.85 (m, 6H), 3.83 (s, 2H).

Se preparó **ácido 3-metil-4-fenoxibenzoico (10g)** según el procedimiento general A. Rendimiento 30 %. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.93 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.44-6.74 (m, 6H), 2.35 (s, 3H).

55

Se preparó **ácido 4-(4-hidroxifenoxi)benzoico (10h)** calentando a reflujo ácido 4-(4-metoxifenoxi)benzoico **10f** (100 mg) en HBr al 48 % (4 ml) y AcOH (4 ml) durante 12 h. La extracción con CH₂Cl₂, seguida de concentración con tolueno, procuró **10h** (29 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.99 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.00-6.80 (m, 6H).

Se preparó ácido **4-(2-hidroxifenoxi)benzoico (10i)** calentando a reflujo ácido 4-(2-metoxifenoxi)benzoico **10d** (100 mg) en HBr al 48 % (4 mL) y AcOH (4 ml) durante 12 h. La extracción con CH₂Cl₂, seguida de concentración con tolueno, procuró **10i** (46 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.03 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 7.17-7.04 (m, 2H), 7.01 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 6.97 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 6.94-6.86 (m, 1H).

5

Se preparó ácido **4-(3-hidroxifenoxi)benzoico (10j)** calentado a reflujo ácido 4-(3-metoxifenoxi)benzoico **10e** (120 mg) en HBr al 48 % (5 mL) y AcOH (5 mL) durante 12 h. La extracción con CH₂Cl₂ y concentración, seguida de cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de AcOEt en hexano procuró **10j** (96 mg, 79 %). ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.00 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.20 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz), 6.99 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.67-6.60 (m, 1H), 6.55- 6.47 (m, 2H).

10

Se preparó ácido **3-cloro-4-(3-metilfenoxi)benzoico (10k)** según el procedimiento general A. Rendimiento 27 %. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.20 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.89 (dd, 1H, *J* = 8.7, 2.1 Hz), 7.29 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.03 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 6.91-6.84 (m, 3H), 2.37 (s, 3H).

15

Se preparó ácido **4-(5-metil-2-metoxifenoxi)benzoico (10l)** según el procedimiento general A. Rendimiento 45 %.

Se preparó **4-(2-hidroxi-5-metilfenoxi)benzoico (10m)** calentando a reflujo ácido 4-(5-metil-2-metoxifenoxi)benzoico **10i** bruto (288 mg) en HBr al 48 % (10 mL) durante 8 h. La extracción con AcOEt y concentración, seguida de cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de CH₃OH en CH₂Cl₂ procuró **10m** (220 mg, 81 %). ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.97 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 6.96-6.80 (m, 5H), 2.25 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 243.3 (M - H)⁻.

20

Se disolvieron **N-óxido de 2-metil-5-fenoxipiridina (12)**, KOH (605 mg, 9,20 mmol) y 5-hidroxi-2-metilpiridina (1,00 g, 9,20 mmol) en EtOH y se concentró entonces hasta sequedad. Se añadieron DMF (20 ml), polvo de cobre (640 mg, 10,0 mmol) y yodobenceno (0,95 ml, 8,50 mmol). Se calentó a reflujo la reacción heterogénea durante 48 h, se filtró entonces a través de Celite y se concentró. La cromatografía en columna ultrarrápida del producto bruto en gel de sílice usando un gradiente de AcOEt en hexano procuró 5-fenoxi-2-picolina (0,94 g, 55 %) en forma de un aceite. Se añadió lentamente en porciones mCPBA (1,15 g) durante 1 h a una solución de 5-fenoxi-2-picolina en CH₂Cl₂ (70 ml) a temperatura ambiente. Se añadió metabisulfito de sodio para inactivar el oxidante en exceso. Se filtró la suspensión resultante, se trató con K₂CO₃, se filtró de nuevo y se concentró entonces, procurando **12** bruto (390 mg, 31 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.05 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.17 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.89 (dd, 1H, *J* = 8.7, 2.2 Hz), 2.48 (s, 3H).

30

(5-Fenoxipiridin-2-il)metanol (13). Se calentó a 150 °C una solución de **12** (390 mg, 1,90 mmol) en anhídrido acético (2,5 ml) y AcOH (1 ml) durante 5 min en un tubo sellado. Se concentró la solución resultante y se diluyó entonces con H₂O (5 ml) y CH₃OH (5 ml). Se añadió K₂CO₃ (4,35 g) para ajustar la solución a pH 8,5 y se extrajo la mezcla con AcOEt (3 x 25 ml). Se secaron los extractos de AcOEt combinados (Na₂SO₄) y se concentraron, procurando **13** bruto (296 mg, 75 % en dos etapas), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.35 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 7.41-7.30 (m, 3H), 7.24 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.16 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.02 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz), 4.75 (s, 2H).

35

40

Ácido 5-fenoxipiridin-2-carboxílico (14). Se añadió en porciones permanganato de potasio (715 mg, 4,50 mmol) durante 2 h a una solución de **13** (296 mg, 1,50 mmol) en acetona (10 ml), manteniendo la temperatura a 40-50 °C. Se filtró la suspensión negra resultante y se lavó el retenido con NaOH acuoso 0,1 N. Se corrigió la solución acuosa resultante a pH 4 con HCl acuoso 2 N y se extrajo con CHCl₃ (3 x 25 ml). Se secaron los extractos de CHCl₃ combinados (Na₂SO₄) y se concentraron, procurando **14** bruto (182 mg, 57 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.38 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 8.17 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.50-7.24 (m, 4H), 7.11 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz).

45

50

3-((2S)-4-[(2S)-2-Amino-3-metilbutil]-2-metilpiperazin-1-il)fenol (17). Se añadió una solución de HBTU (4,17 g, 11,0 mmol) en CH₃CN (50 ml) a una mezcla de **15** (3,54 g, 10,0 mmol), *N*-Boc-L-valina (2,39 g, 11,0 mmol) y Et₃N (4,17 ml, 30,0 mmol) en CH₃CN (50 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 16 h. se vertió la mezcla en NaHCO₃ saturado (20 ml) y se extrajo con AcOEt (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos de AcOEt combinados con salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La cromatografía en columna ultrarrápida del residuo en gel de sílice usando un gradiente de AcOEt en hexano dio la amida **16** requerida (3,70 g, 95 %). Se disolvió entonces la amida en THF (50 ml). Se añadió a la solución una solución 1 M de BH₃·THF (28,4 ml, 28,4 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se inactivó cuidadosamente la reacción con H₂O. Se añadió HCl concentrado (20 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 h. Se alcalinizó

55

- cuidadosamente la mezcla a pH 8 con NaHCO₃ saturado. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (3 x 30 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La cromatografía en columna ultrarrápida del producto bruto en gel de sílice usando 0→40 % de 80CMA en CH₂Cl₂ procuró **17** (2,08 g, 79 %) en forma de un sólido blanco: $[\alpha]_D^{25} +44.4^\circ$ (c 1,00, CH₃OH); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.09 (t, 1H, J= 9.0 Hz), 6.52-6.45 (m, 1H), 6.40-6.30 (m, 2H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.22-3.10 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 3H), 2.56-2.45 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 3H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.08 (d, 3H, J= 6.0 Hz), 0.96 (d, 3H, J= 6.0 Hz), 0.94 (d, 3H, J=6.0 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 158.2, 151.7, 129.9, 108.6, 107.2, 104.5, 62.2, 58.2, 55.0, 53.2, 51.2, 44.5, 31.9, 19.2, 18.8, 13.3; MS (ESI) *m/z* 278.6 (M + H)⁺.
- 10 **Éster metílico del ácido 6-fenoxicotínico (20)**. Se añadió lentamente una solución de trimetilsilildiazometano (2,75 ml, 2,0 M en éter) a una solución de ácido 6-cloronicotínico (0,78 g, 5,00 mmol) en tolueno (50 ml) y CH₃OH (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió AcOH (0,5 ml) y se concentró la solución hasta sequedad, facilitando éster metílico del ácido 6-cloronicotínico bruto. Se disolvió el éster bruto en CH₃CN (50 ml) y se añadieron entonces fenol (1,10 g, 11,0 mmol), Cs₂CO₃ (0,98 g) y K₂CO₃ (0,74 g). Se calentó la mezcla a reflujo durante una noche. La reacción mostró una conversión incompleta, así que se reemplazó el disolvente por DMF (10 ml), se añadieron K₂CO₃ (0,91 g) y fenol (0,64 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante 1 h. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con Et₂O (3 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con Na₂CO₃ acuoso y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, procurando **20** bruto.
- 15
- 20 **Ácido 6-fenoxicotínico (21)**. Se agitó una mezcla de **20** bruto y LiOH (0,49 g) en CH₃OH (15 ml) y H₂O (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Después del ajuste a pH 5 con NaHSO₄ 1 M, la extracción con AcOEt y la concentración dieron **21** (312 mg, 29 % en tres etapas) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.72 (d, 1H, J= 2.2 Hz), 8.34 (dd, 1H, J= 8.7, 2.4 Hz), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.27 (t, 1H, J= 7.5 Hz), 7.15 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.00 (d, 1H, J= 8.7 Hz).
- 25
- Diclorhidrato de N-(1S)-1-[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil-4-fenoxibenzamida (6a)**. Se añadió HBTU (91,0 mg, 0,24 mmol) a una solución de **17** (55,5 mg, 0,20 mmol), ácido 4-fenoxibenzoico (48,6 mg, 0,222 mmol) y Et₃N (0,056 ml, 0,40 mmol) en CH₃CN (10 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 3 h. Se diluyó la mezcla con Et₂O (50 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 10 ml), salmuera (2 x 10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Se purificó el producto bruto por TLC preparativa (33 % de 80CMA/CH₂Cl₂), procurando la base libre **6a** (68,0 mg, 72 %) en forma de un sólido vítreo. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.76 (d, 2H, J= 9.0 Hz), 7.36 (t, 2H, J= 9.0 Hz), 7.14 (d, 1H, J= 9.0 Hz), 7.10-6.90 (m, 5H), 6.50-6.30 (m, 4H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.20-2.94 (m, 2H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.68-2.52 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 3H), 2.11-1.94 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, J= 6.0 Hz), 0.97 (d, 3H, J= 6.0 Hz), 0.88 (d, 3H, 6.0 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.5, 160.4, 157.5, 155.9, 151.3, 130.0, 129.8, 129.1, 128.9, 124.2, 119.8, 117.8, 108.5, 106.8, 103.9, 58.5, 57.9, 54.4, 51.4, 50.9, 43.8, 30.9, 18.9, 18.1, 12.8; MS (ESI) *m/z* 474.7 (M + H)⁺. Se convirtió la base libre en la sal diclorhidrato en forma de un sólido blanquecino: pf: 135 °C (fusión); $[\alpha]_D^{25} +77.5^\circ$ (c 0,50, CH₃OH); Anal. (C₂₉H₃₇Cl₂N₃O₃) C, H, N.
- 30
- Diclorhidrato de N-(1S)-1-[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil-4-(4-metilfenoxi)benzamida (6b)**. El procedimiento general B usando el ácido **10a** procuró **6b** (11,8 mg, 48 %) en forma de un sólido blanco: pf 160 °C (fusión); $[\alpha]_D^{25} +60.6^\circ$ (c 0,33, CH₃OH); Anal. (C₃₀H₃₉Cl₂N₃O₃·1,5 H₂O) C, H, N. Base libre **6b**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.74 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 6.42-6.27 (m, 3H), 7.16 (d, 2H, J= 8.3 Hz), 7.04 (t, 1H, J= 8.1 Hz), 6.94 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 6.92 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 4.28-1.17 (m, 1H), 3.85-3.71 (m, 1H), 3.21-2.97 (m, 2H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.46-2.30 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.14-2.02 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, J= 6.7 Hz), 0.97 (d, 3H, J= 6.8 Hz), 0.89 (d, 3H, J=6.7 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.3, 160.9, 157.1, 153.5, 151.4, 133.9, 130.4, 129.9, 129.0, 128.7, 119.8, 117.3, 108.5, 106.3, 103.4, 58.6, 57.9, 54.5, 51.3, 50.9, 43.6, 31.6, 30.8, 22.6, 20.7, 18.9, 18.0, 14.1, 12.7; MS (ESI) *m/z* 488.6 (M + H)⁺.
- 40
- Diclorhidrato de N-(1S)-1-[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil-4-(3-fluorofenoxi)benzamida (6c)**. El procedimiento general B usando el ácido **10b** procuró **6c** (14,4 mg, 51 %) en forma de un sólido blanco: pf 85 °C (fusión); $[\alpha]_D^{25} +61.3^\circ$ (c 0,46, CH₃OH). Anal. (C₂₉H₃₆Cl₂FN₃O₃·2H₂O) C, H, N. Base libre **6c**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.81 (d, 2H, J= 8.8Hz), 7.32-7.21 (m, 1H), 7.00 (t, 1H, J= 8.1 Hz), 6.93 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.87-6.65 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.39 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 6.30 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 4.39-4.26 (m, 1H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.19-2.93 (m, 3H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.74-2.46 (m, 3H), 2.09-1.94 (m, 1H), 1.00 (d, 6H, J= 6.8 Hz), 0.90 (d, 3H, J= 6.5 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.3, 165.1, 161.9, 159.4, 157.3, 151.1, 131.6, 130.7, 130.6, 129.9, 129.7, 129.1, 118.3, 117.9, 114.8, 114.8, 111.0, 110.7, 110.4, 109.9, 107.7, 107.2, 106.9, 104.9, 58.3, 57.9, 53.8, 50.9, 50.7, 31.2, 19.0, 18.1, 13.4; MS (ESI) *m/z* 492.4 (M + H)⁺.
- 50
- 55

- Diclorhidrato de N-(1S)-1-[[[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil-4-(3-metilfenoxi)benzamida (6d).** El procedimiento general B usando el ácido **10c** procuró **6d** (17,8 mg, 32 %) en forma de un sólido blanco: pf 165 °C (fusión); $[\alpha]_D^{25} +63,8^\circ$ (c 0,58, CH₃OH); Anal. (C₃₀H₃₉Cl₂N₃O₃·1,5H₂O) C, H, N. Base libre **6d**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.77 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.05-6.75 (m, 5H), 6.91 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.41-6.35 (m, 2H), 6.32 (d, 1H, J = 8 Hz), 4.34-4.20 (m, 1H), 3.81-3.70 (m, 3H), 3.18-2.96 (m, 2H), 2.91-2.76 (m, 2H), 2.65-2.41 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.00 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.99 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.89 (d, 3H, J = 6.7 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.4, 160.5, 157.3, 155.9, 151.2, 140.2, 131.5, 129.9, 129.6, 129.5, 128.9, 128.8, 125.0, 124.7, 120.4, 120.4, 117.7, 117.2, 116.7, 116.7, 109.4, 107.2, 104.5, 58.4, 57.9, 54.0, 50.9, 31.5, 31.1, 29.0, 25.3, 22.6, 21.3, 19.0, 18.1, 14.1, 13.2; MS (ESI) *m/z* 488.6 (M + H)⁺.
- Diclorhidrato de N-(1S)-1-[[[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil-4-(2-metoxifenoxi)benzamida (6e).** El procedimiento general B usando el ácido **10d** procuró **6e** (24,0 mg, 83 %) en forma de un sólido blanco: pf 145 °C (fusión); $[\alpha]_D^{25} +57,8^\circ$ (c 0,86, CH₃OH). Anal. (C₃₀H₃₉Cl₂N₃O₄·2,5H₂O) C, H, N. Base libre **6e**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.76 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.21-7.12 (m, 1H), 7.06-6.88 (m, 4H), 6.84 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.39 (s, 1H), 6.38 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.30 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 4.37-4.23 (m, 1H), 3.82-3.69 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.20-2.82 (m, 5H), 2.74-2.47 (m, 3H), 2.07-1.93 (m, 1H), 0.99 (d, 6H, J = 6.9 Hz), 0.88 (d, 3H, J = 6.4 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.6, 161.0, 157.4, 151.7, 151.1, 143.7, 131.5, 129.9, 128.8, 128.1, 125.8, 125.6, 122.1, 121.2, 121.3, 121.2, 116.1, 115.8, 113.0, 109.7, 107.6, 104.8, 64.4, 58.4, 57.9, 55.9, 55.9, 53.9, 50.9, 50.7, 44.3, 31.6, 31.2, 30.6, 22.6, 19.1, 19.0, 18.1, 13.7, 13.2; MS (ESI) *m/z* 504.6 (M + H)⁺.
- Diclorhidrato de N-(1S)-1-[[[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil-4-(3-metoxifenoxi)benzamida (6f).** El procedimiento general B usando el ácido **10e** procuró **6f** (11,3 mg, 55 %) en forma de un sólido beis: pf 145 °C (fusión); $[\alpha]_D^{25} +57,6^\circ$ (c 0,59, CH₃OH); Anal. (C₃₀H₃₉Cl₂N₃O₄·2H₂O) C, H, N. Base libre **6f**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.77 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.25 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.05 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.01 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.74-6.56 (m, 3H), 6.43-6.28 (m, 3H), 4.27-4.15 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.23-3.11 (m, 1H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.84-2.71 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 1H), 2.51-2.30 (m, 3H), 2.11-1.94 (m, 1H), 0.99 (d, 2H, J = 6.7 Hz), 0.98 (d, 2H, J = 6.7 Hz), 0.89 (d, 2H, J = 6.5 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.3, 161.1, 160.1, 157.3, 157.0, 151.4, 130.4, 129.9, 129.5, 128.8, 128.7, 118.1, 118.0, 111.7, 109.9, 108.6, 106.2, 106.2, 105.7, 103.3, 58.6, 57.8, 55.4, 54.5, 51.3, 50.9, 43.5, 30.8, 18.9, 18.0, 12.8; MS (ESI) *m/z* 504.5 (M + H)⁺.
- Diclorhidrato de N-(1S)-1-[[[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil-4-(4-hidroxifenoxi)benzamida (6g).** El procedimiento general C usando el ácido **10h** procuró **6g** (33,8 mg, 48 %) en forma de un sólido blanco: pf 185 °C (fusión); $[\alpha]_D^{25} +62,4^\circ$ (c 1,60, CH₃OH). Anal. (C₂₉H₃₇Cl₂N₃O₄·1,5H₂O) C, H, N. Base libre **6g**: ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.81 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.03 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 6.95-6.87 (m, 4H), 6.85-6.79 (m, 2H), 6.46-6.26 (m, 3H), 4.26-4.16 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 1H), 3.18-2.93 (m, 3H), 2.90-2.78 (m, 3H), 2.76-2.62 (m, 1H), 2.58-2.40 (m, 3H), 1.98-1.93 (m, 1H), 3.54 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.00 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 0.92 (d, 3H, J = 6.6 Hz); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 170.0, 163.3, 159.3, 155.7, 152.9, 149.3, 130.8, 130.3, 122.7, 117.4, 117.3, 110.3, 108.3, 105.7, 60.8, 59.2, 55.3, 53.0, 52.8, 46.1, 46.1, 33.0, 32.8, 23.7, 20.1, 18.8, 14.5, 13.5; MS (ESI) *m/z* 490.7 (M + H)⁺.
- Diclorhidrato de N-(1S)-1-[[[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil-4-(2-hidroxifenoxi)benzamida (6h).** El procedimiento general C usando el ácido **10i** procuró **6h** (31,5 mg, 44 %) en forma de un sólido blanco: pf 173 °C (fusión); $[\alpha]_D^{25} +60,0^\circ$ (c 1,50, CH₃OH). Anal. (C₂₉H₃₇Cl₂N₃O₄·CH₃OH) C, H, N. Base libre **6h**: ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.8 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.13-6.81 (m, 7H), 6.45-6.26 (m, 3H), 4.26-4.15 (m, 1H), 3.85-3.71 (m, 1H), 3.18-2.94 (m, 3H), 2.91-2.79 (m, 3H), 2.77-2.63 (m, 1H), 2.58-2.39 (m, 3H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.02 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 0.99 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 0.92 (d, 3H, J = 6.4 Hz); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 170.0, 162.5, 159.3, 152.9, 150.7, 143.8, 140.0, 130.8, 130.2, 129.8, 127.1, 123.2, 121.3, 118.5, 117.0, 110.3, 108.3, 105.7, 101.4, 60.8, 59.2, 55.3, 53.0, 52.8, 46.0, 32.8, 20.1, 18.8, 13.5; MS (ESI) *m/z* 490.7 (M + H)⁺.
- Diclorhidrato de N-(1S)-1-[[[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil-4-(3-hidroxifenoxi)benzamida (6i).** El procedimiento general C usando el ácido **10j** procuró **6i** (23,7 mg, 33 %) en forma de un sólido blanco: pf 132 °C (fusión); $[\alpha]_D^{25} +59,6^\circ$ (c 1,51, CH₃OH); Anal. (C₂₉H₃₇Cl₂N₃O₄·2H₂O) C, H, N. Base libre **6i**: ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.85 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.18 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.07-6.97 (m, 3H), 6.65-6.59 (m, 1H), 6.53-6.37 (m, 4H), 6.34-6.29 (m, 1H), 4.28-4.17 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.19-2.94 (m, 3H), 2.93-2.66 (m, 4H), 2.63-2.42 (m, 3H), 1.98-1.84 (m, 1H), 1.02 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.00 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 0.93 (d, 3H, J = 6.4 Hz); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 169.9, 161.9, 160.3, 159.3, 158.5, 152.8, 131.6, 130.9, 130.5, 130.4, 118.7, 112.5, 111.7, 110.4, 108.4, 108.0, 105.8, 104.6, 98.2, 60.8, 59.2, 55.3, 53.0, 52.7, 32.8, 20.1, 18.8, 13.6; MS (ESI) *m/z* 490.7 (M + H)⁺.
- Diclorhidrato de N-(1S)-1-[[[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil-4-(4-metoxifenoxi)benzamida (6j).** El procedimiento general C usando el ácido **10f** procuró **6j** (27,6 mg, 39 %) en forma

de un sólido blanco: pf 125 °C (fusión); $[\alpha]^{25}_D +64,5^\circ$ (c 1,01, CH₃OH). Anal. (C₃₀H₃₉Cl₂N₃O₄·H₂O) C, H, N. Base libre **6j**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.74 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 7.08-6.84 (m, 7H), 6.48 (br s, 1H), 6.41-6.24 (m, 3H), 4.30-4.17 (m, 1H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.19-2.93 (m, 2H), 2.86-2.56 (m, 4H), 2.54-2.30 (m, 3H), 2.10-1.94 (m, 1H), 1.01-0.93 (m, 6H), 0.87 (d, 3H, J= 6.4 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.4, 161.4, 157.2, 156.5, 151.3, 149.0, 129.9, 128.8, 121.4, 116.7, 115.0, 108.9, 106.7, 103.8, 58.44, 57.9, 57.8, 55.7, 54.3, 51.1, 50.9, 43.8, 43.8, 30.9, 18.9, 18.0, 12.9; MS (ESI) *m/z* 504.7 (M + H)⁺.

Diclorhidrato de N-(1S)-1-[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil-3-metil-4-fenoxibenzamida (6k). El procedimiento general C usando el ácido **10g** procuró **6k** (31,9 mg, 45 %) en forma de un sólido amarillo pálido: pf 88 °C (fusión); $[\alpha]^{25}_D +62,1^\circ$ (c 1,51, CH₃OH). Anal. (C₃₀H₃₉Cl₂N₃O₃·H₂O) C, H, N. Base libre **6k**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.70 (s, 1H), 7.56 (d, 1H, J= 8.5 Hz), 7.32 (t, 2H, J= 8.3 Hz), 7.09 (t, 1H, J= 7.5 Hz), 7.03 (t, 1H, J= 7.9 Hz), 6.92 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 6.81 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 6.46 (br s, 1H), 6.41-6.28 (m, 3H), 4.32-4.17 (m, 1H), 3.83-3.69 (m, 1H), 3.18-2.95 (m, 2H), 2.86-2.58 (m, 3H), 2.52-2.32 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.02-0.93 (m, 6H), 0.89 (d, 3H, J= 6.4 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.6, 157.9, 157.3, 151.3, 130.3, 129.9, 129.7, 129.5, 126.0, 123.4, 118.4, 118.1, 108.7, 106.8, 103.9, 103.2, 96.8, 58.5, 57.9, 54.3, 51.2, 50.9, 30.9, 18.9, 18.0, 16.2, 12.9; MS (ESI) *m/z* 488.6 (M + H)⁺.

Diclorhidrato de 3-cloro-N-[(2S)-1-[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]-3-metilbutan-2-il]-4-(3-metilfenoxi)benzamida (6l). El procedimiento general C usando el ácido **10k** procuró **6l** (25 mg, 41 %) en forma de un sólido blanco: pf 154-158 °C (fusión); $[\alpha]^{25}_D +63,2^\circ$ (c 0,95, CH₃OH). Anal. (C₃₀H₃₈Cl₃N₃O₃·H₂O) C, H, N. Base libre **6l**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, J= 8.5 Hz), 7.23 (t, 1H, J= 7.7 Hz), 7.04 (t, 1H, J= 8.0 Hz), 6.97 (d, 1H, J= 7.4 Hz), 6.88 (d, 1H, J= 8.5 Hz), 6.84-6.76 (m, 2H), 6.40 (d, 1H, J= 8.2 Hz), 6.35-6.25 (m, 3H), 4.26-4.12 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.17 (d, 1H, J= 11.7 Hz), 3.04 (t, 1H, J= 10.0 Hz), 2.77 (t, 2H, J= 8.8 Hz), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.48-2.29 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.05-0.93 (m, 6H), 0.89 (d, 3H, J= 6.4 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 166.2, 157.0, 155.7, 151.4, 140.3, 130.7, 129.9, 129.7, 129.5, 126.7, 125.2, 125.1, 119.7, 119.0, 116.0, 108.6, 106.3, 103.4, 58.5, 57.9, 54.5, 51.5, 50.9, 43.6, 30.8, 21.4, 18.9, 18.1, 12.8; MS (ESI) *m/z* 522.4 (M + H)⁺.

Diclorhidrato de 4-(2-hidroxi-5-metilfenoxi)-N-[(2S)-1-[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]-3-metilbutan-2-il]benzamida (6m). El procedimiento general C usando el ácido **10m** procuró **6m** (43 mg, 72 %) en forma de un sólido blanco: pf 179-183 °C (fusión); $[\alpha]^{25}_D +56,5^\circ$ (c 1,35, CH₃OH). Anal. (C₃₀H₃₉Cl₂N₃O₄·H₂O) C, H, N. Base libre **6m**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.70 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 7.01 (t, 1H, J= 8.1 Hz), 6.96-6.82 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 6.41-6.26 (m, 4H), 4.27-4.14 (m, 1H), 3.70-3.58 (m, 1H), 3.06 (d, 1H, J= 11.7 Hz), 2.95 (t, 1H, J= 10.5 Hz), 2.71 (d, 2H, J= 10.6 Hz), 2.56 (t, 1H, J= 11.3 Hz), 2.45-2.18 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.07-1.93 (m, 1H), 1.00-0.91 (m, 6H), 0.81 (d, 3H, J= 6.4 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.5, 160.2, 157.2, 151.4, 145.7, 142.1, 130.5, 129.9, 129.2, 128.8, 128.8, 126.2, 120.9, 116.9, 116.7, 108.8, 106.7, 103.8, 58.6, 57.9, 54.4, 51.4, 51.0, 43.9, 30.9, 20.6, 18.9, 18.0, 12.9; MS (ESI) *m/z* 504.6 (M + H)⁺.

Triclorhidrato de N-(1S)-1-[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil]-5-fenoxipiridin-2-carboxamida (7a). Se añadieron HBTU (355 mg, 0,94 mmol), Et₃N (0,24 ml, 1,7 mmol) y **17** (230 mg, 0,85 mmol) a una solución de **14** (182 mg, 0,85 mmol) en CH₃CN (10 ml) a temperatura ambiente. Se añadió THF (2 ml) para solubilidad. Se agitó la mezcla de reacción durante 12 h y se concentró. La cromatografía en columna ultrarrápida del producto bruto en gel de sílice usando un gradiente de AcOEt en hexano procuró la base libre **7a**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.29 (d, 1H, J= 2.6 Hz), 8.13 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 7.94 (d, 1H, J= 9.0 Hz), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H, J= 8.6, 2.9 Hz), 7.21 (t, 1H, J= 7.3 Hz), 7.11-7.03 (m, 3H), 6.43 (dd, 1H, J= 8.2, 1.6 Hz), 6.32 (s, 1H), 6.25 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 4.67 (br s, 1H), 4.26-4.12 (m, 1H), 3.92-3.78 (m, 1H), 3.27-3.14 (m, 1H), 3.06 (td, 1H, J= 11.4, 3.3 Hz), 2.89 (d, 1H, J= 11.4 Hz), 2.78 (d, 1H, J= 11.0 Hz), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.48-2.28 (m, 3H), 2.15-1.95 (m, 1H), 1.01 (d, 3H, J= 4.7 Hz), 0.98 (d, 3H, J= 4.7 Hz), 0.93 (d, 3H, J= 6.3 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 164.1, 157.7, 156.5, 155.2, 151.4, 144.3, 138.8, 130.2, 129.7, 124.9, 124.9, 123.5, 119.7, 108.0, 106.3, 103.5, 59.3, 58.2, 54.3, 51.4, 50.9, 43.5, 30.7, 19.3, 17.7, 12.6. MS (ESI) *m/z* 476.0 (M + H)⁺. Se convirtió la base libre en la sal triclorhidrato (121 mg, 31 %) en forma de un sólido tostado: pf 95 °C (fusión); $[\alpha]^{25}_D +73,1^\circ$ (c 0,67, CH₃OH). Anal. (C₂₈H₃₇Cl₃N₄O₃·0,5AcOEt) C, H, N.

Triclorhidrato de N-[(2S)-1-[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]-3-metilbutan-2-il]-6-fenoxipiridin-3-carboxamida (7b). El procedimiento general C usando el ácido **21** procuró **7b** (33 mg, 51 %) en forma de un sólido blanco: pf 168-170 °C (fusión); $[\alpha]^{25}_D +59,7^\circ$ (c 1,55, CH₃OH). Anal. (C₂₉H₃₉Cl₃N₄O₃·2,5H₂O) C, H, N. Base libre **7b**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.57 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 8.12 (dd, 1H, J= 8.6, 2.5 Hz), 7.41 (t, 2H, J= 7.9 Hz), 7.23 (t, 1H, J= 7.4 Hz), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.04 (t, 1H, J= 8.0 Hz), 6.91 (d, 1H, J= 8.6 Hz), 6.38 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 6.33-6.23 (m, 3H), 4.27-4.12 (m, 1H), 3.83-3.71 (m, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.75 (d, 2H, J= 10.8 Hz), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.46-2.25 (m, 3H), 2.11-1.96 (m, 1H), 1.01-0.93 (m, 6H), 0.86 (d, 3H, J= 6.4 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 165.7,

165.6, 157.1, 153.5, 151.4, 146.4, 139.0, 129.9, 129.8, 125.8, 125.3, 121.4, 111.1, 108.6, 106.4, 103.5, 58.5, 57.8, 54.5, 51.4, 50.9, 43.6, 30.7, 18.8, 18.0, 12.8; MS (ESI) m/z 475.7 (M + H)⁺.

Procedimiento general D¹. Se disolvieron el fenol apropiado (1,4 mmol) y KOH (1,1 mmol) en DMF (1,5 ml) antes de añadir el 4-fluorobenzaldehído apropiado (1 mmol). Se calentó la solución en un tubo sellado a 175 °C durante 20 min, se vertió en H₂O (25 ml) y se extrajo con Et₂O (75 ml). Se lavó la fase orgánica con H₂O (25 ml), salmuera (10 ml) y se secó (Na₂SO₄). Se disolvió el residuo bruto en acetonitrilo:agua 5:1 (6 ml) junto con NaH₂PO₄ (36 mg) y H₂O₂ (150 µl, 30 %). En un baño de hielo, se añade lentamente una solución de NaClO₂ (158 mg) en agua (1,5 ml). Después de 12 h a ta, se inactivó la reacción con Na₂S₂O₃, se diluyó con salmuera y se extrajo con AcOEt. Se aisló el ácido benzoico deseado por extracción con base acuosa, acidificación y extracción con AcOEt.

Se preparó **ácido 4-(2-fluorofenoxi)benzoico (18a)** calentando una mezcla de KOH (219 mg, 3,3 mmol), 2-fluorofenol (310 µl, 3,5 mmol) y 4-fluorobenzonitrilo (377 mg, 3,1 mmol) en DMF (1,5 ml) a 175 °C durante 20 min en un tubo sellado. La extracción con éter dio el intermedio bruto diariléter. El calentamiento a reflujo en KOH ac. al 30 % dio como resultado la hidrólisis incompleta del nitrilo, de modo que se calentó a reflujo el material en H₂SO₄ acuoso al 50 % (10 ml) y AcOH (5 ml). La cromatografía en sílice (gradiente de 5-100 % de AcOEt en hexanos) dio el ácido deseado (**18a**) (405 mg, 56 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.07 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 7.29-7.13 (m, 4H), 6.99 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz); MS (ESI) m/z 231.6 (M-H)⁻.

Se preparó **ácido 4-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzoico (18b)** calentando una mezcla de KOH (203 mg, 3,0 mmol), 3-(trifluorometil)fenol (389 µl, 3,2 mmol) y 4-fluorobenzonitrilo (348 mg, 2,9 mmol) en DMF (1,5 ml) a 175 °C durante 20 min en un tubo sellado. La extracción con éter dio el intermedio bruto diariléter. El calentamiento a reflujo en KOH ac. al 30 % dio como resultado la hidrólisis incompleta del nitrilo, de modo de que se calentó el material a reflujo en H₂SO₄ ac. al 50 % (10 ml) y AcOH (5 ml). La cromatografía en sílice (gradiente 5-100 % de AcOEt en hexanos) dio el ácido deseado (**18b**) (190 mg, 23 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.11 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 7.56-7.43 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (t, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.05 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz); MS (ESI) m/z 281.4 (M-H)⁻.

Se preparó **ácido 4-(3-clorofenoxi)benzoico (18c)** calentando una mezcla de KOH (199 mg, 3,0 mmol), 3-clorofenol (337 µl, 3,2 mmol) y 4-fluorobenzonitrilo (348 mg, 2,9 mmol) en DMF (1,5 ml) a 175 °C durante 20 min en un tubo sellado. La extracción con éter dio el intermedio bruto diariléter, que se calentó a reflujo 12 h en KOH ac. al 30 %. Se extrajo la solución resultante con AcOEt, se acidificó y se extrajo entonces, facilitando el ácido deseado (**18c**) (766 mg, 99+%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.10 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.32 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.08 (t, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.04 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.00-6.95 (m, 1H); MS (ESI) m/z 247.3 (M-H)⁻.

Se preparó **ácido 4-(3-bromofenoxi)benzoico (18d)** calentando una mezcla de KOH (220 mg, 3,3 mmol), 3-bromofenol (605 mg, 3,5 mmol) y 4-fluorobenzonitrilo (377 mg, 3,1 mmol) en DMF (1,5 ml) a 175 °C durante 20 min en un tubo sellado. La extracción con éter dio el intermedio bruto diariléter. El calentamiento a reflujo en KOH ac. al 30 % dio como resultado la hidrólisis incompleta del nitrilo, de modo que se calentó el material a reflujo en H₂SO₄ ac. al 50 % (10 ml) y AcOH (5 ml). La cromatografía en sílice (gradiente de 5-100 % de AcOEt en hexanos) dio el ácido deseado (**18d**) (371 mg, 61 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.10 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.37-7.21 (m 3H), 7.07-6.99 (m, 3H); MS (ESI) m/z 291.1 (M-H)⁻.

Se preparó **ácido 4-(2-hidroxi-3-metilfenoxi)benzoico (18e)** calentando una solución de 4-fluorobenzonitrilo (1 mmol), 3-metilcatecol (1,1 mmol) y Cs₂CO₃ (1,1 mmol) en CH₃CN (2 ml) a 100 °C en un tubo sellado durante 5 min, y entonces de nuevo a 125 °C durante 5 min adicionales. Se concentró la mezcla resultante, se disolvió en KOH ac. al 30 % y se calentó a reflujo. Cuando el análisis de TLC indicó que la hidrólisis era completa, se acidificó la solución con H₂SO₄ al 50 % y se extrajo con AcOEt. La cromatografía en gel de sílice (gradiente hasta 100 % de AcOEt en hexanos) dio **18e** (50 mg, 20 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.98 d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.10-6.95 (m, 2H), 6.89 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.82-6.75 (m, 1H), 2.08 (s, 3H); MS (ESI) m/z 243.3 (M-H)⁻.

Se preparó **ácido 4-(3,5-dimetilfenoxi)benzoico (18f)** calentando una mezcla de KOH (189 mg, 2,9 mmol), 3,5-dimetilfenol (380 mg, 3,1 mmol) y 4-fluorobenzonitrilo (333 mg, 2,7 mmol) en DMF (2 ml) a 175 °C en un tubo sellado durante 20 min. Se calentó a reflujo el material bruto de la extracción con éter en H₂SO₄ al 50 % (10 ml) y AcOH (5 ml) durante 12 h. Se extrajo el producto con AcOEt (3 x 25 ml), se lavó con agua y entonces salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró, facilitando **18f** (641 mg, 96 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.06 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 6.99 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 6.84 (s, 1H), 6.70 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).

Se preparó ácido **3-metil-4-(3-metilfenoxi)benzoico (18g)** según el procedimiento general A. Rendimiento 28 %. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.24 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.97 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 6.86-6.77 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

5 **Ácido 3-metoxi-4-(3-metilfenoxi)benzoico (18h)**. Se preparó 4-hidroxi-3-metiloxibenzoato de metilo con rendimiento cuantitativo por esterificación de Fischer del ácido benzoico correspondiente (3,04 g, 18,1 mmol) calentado a reflujo durante 12 h en metanol (50 ml) con HCl seco catalítico (2 ml, 2 M en éter). Se combinó el fenol (546,6 mg, 3 mmol) con 3-yodotolueno (654 mg, 1,0 eq) y Cu_2O (515 mg, 1,2 eq) en colidina (1 ml). Se calentó la mezcla a 200 °C durante 1 h en un tubo sellado. Se extrajo la solución resultante con éter y se lavó con HCl 2 N. El
10 gel de sílice (hasta 50 % de AcOEt en hexanos) dio el éter intermedio deseado (435 mg, 53 %). Se saponificó el éster metílico con LiOH (3 eq) en dioxano/agua (1:1, 9,6 ml) a ta. Se acidificó la solución resultante con H_2SO_4 2 N, se concentró, se filtró y se lavó con agua, dando **18h** (355 mg, 46 %). ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.96 (s, 3H).

Se preparó ácido **3-hidroxi-4-(3-metilfenoxi)benzoico (18i)** a partir de **18h** calentando a reflujo en HBr al 48 % (4
15 ml) y AcOH (4 ml) durante 4 h. La extracción con CH_2Cl_2 , seguida por concentración con tolueno procuró **18i** (99+%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.77 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.59 (dd 1H, $J = 8.5, 2.1$ Hz), 7.26 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 6.99 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 6.88 (s, 1H), 6.87-6.84 (m, 1H), 6.82 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 2.35 (s, 3H).

Se preparó ácido **2-cloro-4-(3-metilfenoxi)benzoico (18j)** a partir de m-cresol (1,5 mmol), KOH (1,1 mmol) y 4-
20 fluoro-2-metilbenzocarbonitrilo (1 mmol) en DMF (1,5 ml) calentada a 175 °C durante 20 min. Se convirtió el fenoxibenzonitrilo bruto de la extracción con éter en la benzamida con NaOH en etilenglicol al 50 % con la adición cuidadosa de H_2O_2 (1,5 ml, 50 %). Se disolvió entonces el residuo de la extracción con AcOEt en CH_3CN (7,5 ml), al que se añadió ácido sulfúrico al 70 % enfriado (37 ml). Se envolvió el matraz en papel de aluminio y se añadió NaNO_2 (0,6 g) en porciones durante 1 h. Después de 4 h, se vertió la solución en hielo y se filtró, facilitando **18j** (134
25 mg, 55 % en 3 etapas). ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.93 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.27 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.02 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.89-6.73 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

Se preparó ácido **2-metoxi-4-(3-metilfenoxi)benzoico (18k)** calentando una mezcla de m-cresol (0,64 ml, 6,1
30 mmol), KOH (386 mg, 5,8 mmol) y 4-fluoro-2-metoxibenzonitrilo (830 mg, 5,5 mmol) en DMF (2 ml) a 175 °C durante 20 min. Se extrajo la solución resultante con éter, se lavó con agua y se secó (Na_2SO_4), facilitando el intermedio bruto fenoxibenzonitrilo, que se calentó a reflujo en KOH al 30 % durante 12 h. Después de la acidificación y extracción con AcOEt, se purificó el residuo por gel de sílice (gradiente de AcOEt en hexanos), facilitando **18k** (415 mg, 29 % en 2 etapas). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.10 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.30 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.05 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.66 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 6.60 (dd, 1H, $J = 8.7, 2.2$ Hz), 4.00 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

35 Se preparó ácido **2-hidroxi-4-(3-metilfenoxi)benzoico (18l)** a partir del ácido **18k** (177 mg, 0,7 mmol) en DCM (10 ml) tratado con BBr_3 (3,5 ml, 1 M en DCM) a -20 °C, calentando a temperatura ambiente durante una noche. Se inactivó la reacción y se concentró con metanol, facilitando **18l** (175 mg, 99+%), usado en la siguiente reacción sin purificación adicional. ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.51 (bs, 1H), 7.86 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.28 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.04 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.55 (dd, 1H, $J = 8.9, 2.2$ Hz), 6.44 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 2.37 (s, 3H).
40 = 7.5 Hz), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.55 (dd, 1H, $J = 8.9, 2.2$ Hz), 6.44 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 2.37 (s, 3H).

Se preparó ácido **4-(2-hidroxifenoxi)-3-metoxibenzoico (18m)** según el procedimiento general D con 24 % de
45 rendimiento después de cromatografía en gel de sílice (gradiente de metanol/DCM). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.12-6.70 (m, 6H), 3.97 (s, 3H).

Se preparó ácido **3-cloro-4-(2-hidroxifenoxi)benzoico (18n)** según el procedimiento general D con 20 % de
rendimiento después de una placa preparatoria de sílice (isopropanol al 5 % en DCM). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.22 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.92 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.0$ Hz), 7.21-7.05 (m, 2H), 6.98-6.77 (m, 4H).

50 **Ácido 4-(2-hidroxi-5-metilfenoxi)-3-metoxibenzoico (18o)**. La bromación de p-cresol, llevada a cabo mediante el procedimiento de Narender y col.³, fue seguida por protección con MOM⁴ (96 % de rendimiento en 2 etapas). Se purgó una solución de bis(pinacolato)diborano (2,5 g), dioxano (40 ml), KOAc (2,5 g) y el bromuro de arilo (6,5 mmol) con nitrógeno antes de añadir $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,47 g). Se calentó a reflujo la mezcla durante una noche. La cromatografía en sílice (gradiente de 20 % de AcOEt/hexanos) dio el éster boronato (1,93 g), que se disolvió en
55 acetona (20 ml) y se trató con una solución de oxona (4 g) en H_2O (20 ml). Después de 10 min, se añadió NaHSO_3 y se extrajo la solución resultante con AcOEt. La cromatografía en sílice (gradiente de hasta 15 % de AcOEt/hexanos) dio 2-(metoximetoxi)-5-metilfenol (0,578 g, 53 % en dos etapas). Se preparó el diariléter a partir del fenol y el 4-fluorobenzaldehído apropiado usando el procedimiento general D. La cromatografía en sílice (gradiente de hasta 40 % de AcOEt/hexanos) dio el aldehído intermedio (481 mg, 47 %). La oxidación fue seguida por escisión

de MOM con HCl conc. (0,25 ml) en THF al 50 %/iPrOH (10 ml), facilitando **18o** (391 mg, 89 % en dos etapas). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.73-7.66 (m, 2H), 6.99-6.85 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

Se preparó **ácido 3-cloro-4-(2-hidroxi-5-metilfenoxi)benzoico (18p)** según el procedimiento general D a partir de 2-metoxi-5-metilfenol y 3-cloro-4-fluorobenzaldehído. Se trató el producto ácido 3-cloro-4-(2-metoxi-5-metilfenoxi)benzoico intermedio con BBr_3 en exceso (1 M en DCM) a temperatura ambiente durante una noche. Se inactivó la solución resultante y se concentró con metanol. Se sometió el aceite resultante a placa preparatoria de sílice (isopropanol al 5 % en DCM), facilitando **18p** (162 mg, 58 % en 3 etapas). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.01-6.89 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 2.26 (s, 3H).

10

Diclorhidrato de 4-(2-fluorofenoxi)-N-[(1S)-1-[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil]benzamida (19a). El procedimiento general B con el ácido **18a** procuró **19a** (37 mg, 64 %) en forma de un polvo blanco: pf 156-159 °C (fusión), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +64,6^\circ$ (c 0,395, CH_3OH). Anal. ($\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_3\text{-H}_2\text{O}$) C, H, N. Base libre de **19a**: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.75 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.24-7.07 (m, 3H), 7.03 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.94 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.43-6.22 (m, 4H), 4.27-4.15 (m, 1H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 1H), 3.08-2.96 (m, 1H), 2.95-2.71 (m, 2H), 2.63-2.51 (m, 1H), 2.45-2.26 (m, 3H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.02-0.94 (m, 6H), 0.88 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 167.2, 160.2, 157.1, 151.4, 129.9, 129.5, 128.8, 12.58, 125.0, 122.8, 117.4, 117.2, 116.4, 108.5, 106.3, 103.4, 58.5, 57.8, 54.5, 51.3, 50.9, 43.6, 30.8, 18.9, 18.0, 12.8; MS (ESI) m/z 492.5 (M + H) $^+$.

15

M-[(1S)-1-[(3S)-4-(3-Hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil]-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-benzamida (19b). El procedimiento general B con el ácido **18b** procuró **19b** (45 mg, 71 %) en forma de un polvo blanco: pf 110-115 °C (fusión), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +45,1^\circ$ (c 0,27, CH_3OH). Anal. ($\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{-1,25H}_2\text{O}$) C, H, N. Base libre **19b**: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.80 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.51-7.36 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.10-6.96 (m, 3H), 6.43-6.23 (m, 4H), 4.30-4.14 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 167.2, 159.2, 157.1, 156.7, 151.4, 130.6, 130.4, 129.9, 129.1, 122.5, 120.6, 118.5, 116.2, 108.6, 106.5, 103.5, 58.5, 58.5, 57.8, 54.5, 51.4, 50.9, 43.6, 30.8, 18.9, 18.0, 12.8; MS (ESI) m/z 542.6 (M + H) $^+$.

20

Diclorhidrato de 4-(3-clorofenoxi)-N-[(1S)-1-[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil]benzamida (19c). El procedimiento general B con el ácido **18c** procuró **19c** (39 mg, 64 %) en forma de un polvo blanco: pf 103-105 °C (fusión), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +79,3^\circ$ (c 0,145, CH_3OH). Anal. ($\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{-1,5H}_2\text{O}$) C, H, N. Base libre **19c**: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.78 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.26 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.15-6.84 (m, 5H), 6.50 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.43-6.25 (m, 3H), 4.31-4.16 (m, 1H), 3.82-3.70 (m, 1H), ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 167.3, 159.4, 157.3, 157.1, 151.3, 135.3, 130.7, 130.0, 129.9, 129.0, 128.9, 124.2, 119.8, 118.5, 118.4, 117.6, 108.8, 106.7, 103.8, 58.5, 57.8, 54.4, 51.2, 50.9, 43.8, 30.9, 18.9, 18.1, 12.9; MS (ESI) m/z 508.5 (M + H) $^+$.

30

Diclorhidrato de 4-(3-bromofenoxi)-N-[(1S)-1-[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil]benzamida (19d). El procedimiento general B con el ácido **18d** procuró **19d** (40 mg, 61 %) en forma de un polvo blanco: pf 106-109 °C (fusión), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +60,4^\circ$ (c 0,23, CH_3OH). Anal. ($\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{-1,5H}_2\text{O}$) C, H, N. Base libre **19d**: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.78 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.31-7.13 (m, 2H), 7.09-6.91 (m, 4H), 6.44-6.23 (m, 4H), 4.29-4.14 (m, 1H), ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 167.2, 159.4, 157.1, 151.4, 131.0, 123.0, 129.9, 127.1, 123.0, 122.6, 118.4, 118.0, 108.5, 106.4, 103.5, 58.5, 57.8, 54.5, 51.4, 50.9, 30.8, 18.9, 18.1, 12.8; MS (ESI) m/z 552.5 (M + H) $^+$.

40

Diclorhidrato de 4-(2-hidroxi-3-metilfenoxi)-N-[(2S)-1-[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]-3-metilbutan-2-il]benzamida (19e). El procedimiento general con el ácido **18e** procuró **19e** (31,4 mg, 52 %) en forma de un polvo blanco: pf 173 °C (fusión), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} 63,8^\circ$ (c 0,24, CH_3OH). Anal. ($\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{-1,5H}_2\text{O}$) C, H, N. Base libre **19e**: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.81-7.65 (m, 2H), 7.09-6.70 (m, 5H), 6.41-6.24 (m, 4H), 4.28-4.13 (m, 1H), 3.75-3.58 (m, 1H), 3.16-2.88 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 1H), 2.45-2.24 (m, 4H), 2.06-1.92 (m, 4H), 1.00-0.92 (m, 6H), 0.86-0.76 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 167.5, 157.1, 151.3, 149.0, 139.6, 132.0, 129.9, 129.0, 128.9, 128.6, 126.2, 122.7, 119.9, 117.2, 114.9, 114.5, 108.8, 103.7, 58.5, 54.4, 51.3, 50.9, 30.9, 18.9, 18.0, 16.1, 12.9; MS (ESI) m/z 504.6 (M + H) $^+$.

45

Diclorhidrato de 4-(3,5-dimetilfenoxi)-N-[(1S)-1-[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil]benzamida (19f). El procedimiento general B usando el ácido **18f** procuró **19f** (37 mg, 61 %) en forma de un polvo blanco: pf 117-120 °C (fusión), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +66,4^\circ$ (c 0,66, CH_3OH). Anal. ($\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{-2H}_2\text{O}$) C, H, N. Base libre **19f**: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.75 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.03 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.95 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.79 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.43-6.24 (m, 4H), 4.29-4.16 (m, 1H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.95-2.72 (m, 2H), 2.61 t, 1H, $J = 11$ Hz), 2.51-2.30 (m, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.03-0.93 (m, 6H), 0.88 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 166.2, 159.4, 156.0, 154.8, 150.2, 138.7, 128.7, 127.9, 127.6, 124.8, 116.6, 116.2, 107.4, 105.3, 102.4, 57.3, 56.7, 53.3, 50.1, 49.7, 42.4, 29.7, 20.1, 17.7, 16.9, 11.7; MS (ESI) m/z 502.8 (M + H) $^+$.

55

Diclorhidrato de N-[(2S)-1-[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]-3-metilbutan-2-il]-3-metil-4-(3-metilfenoxi)benzamida (19g). El procedimiento general B con el ácido **18g** procuró **19g** (42,9 mg, 70 %) en forma de un polvo blanco: pf 124-130 °C (fusión), $[\alpha]_D^{25}$ 46,6° (c 0,50, CH₃OH). Anal. (C₃₁H₄₁Cl₂N₃O₃·2H₂O) C, H, N. Base libre **19g**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.68 (s, 1H), 7.55 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.19 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.03 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.91 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.75 (s, 1H), 6.42-6.28 (m, 5H), 4.29-4.15 (m, 1H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.15 (d, 1H, J = 11.4 Hz), 3.03 (t, 1H, J = 10.3 Hz), 2.84-2.72 (m 2H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.47-2.32 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.12-1.98 (m, 1H), 1.02-0.95 (m, 6H), 0.90 (d, 3H, J = 6.4 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.6, 157.9, 157.2, 156.8, 151.4, 140.1, 130.3, 129.9, 129.7, 129.6, 129.5, 125.9, 124.2, 119.1, 118.1, 115.4, 108.5, 106.5, 103.6, 58.6, 58.6, 57.9, 54.5, 51.3, 50.9, 43.7, 43.7, 30.8, 21.4, 18.9, 18.1, 16.3, 12.8; MS (ESI) *m/z* 502.8 (M + H)⁺.

Diclorhidrato de N-[(2S)-1-[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]-3-metilbutan-2-il]-3-metoxi-4-(3-metilfenoxi)benzamida (19h). El procedimiento general B con el ácido **18h** procuró **19h** (46,7 mg, 75 %) en forma de un polvo blanco: pf 128-131 °C, $[\alpha]_D^{25}$ 54,0° (c 0,73, CH₃OH). Anal. (C₃₁H₄₁Cl₂N₃O₄·2H₂O) C, H, N. Base libre **19h**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.53 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.27-7.14 (m, 2H), 7.03 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.81-6.71 (m, 2H), 6.42-6.28 (m, 4H), 4.28-4.16 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.14 (d, 1H, J = 11.8 Hz), 3.01 (t, 1H, J = 10.7 Hz), 2.83-2.71 (m, 2H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.47-2.27 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.03-0.94 (m, 6H), 0.90 (d, 3H, J = 6.4 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.5, 157.3, 156.8, 151.4, 151.1, 148.7, 139.9, 130.8, 129.9, 129.4, 124.2, 119.1, 118.9, 118.9, 115.2, 112.3, 108.5, 106.6, 103.7, 101.6, 58.6, 57.9, 56.6, 54.5, 51.5, 50.9, 43.7, 30.8, 21.4, 19.0, 18.9, 18.1, 18.0, 14.2, 12.8; MS (ESI) *m/z* 518.7 (M + H)⁺.

Diclorhidrato de 3-hidroxi-N-[(2S)-1-[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]-3-metilbutan-2-il]-4-(3-metilfenoxi)benzamida (19i). El procedimiento general B con el ácido **18i** procuró **19i** (38,6 mg, 64 %) en forma de un polvo amarillo pálido: pf 195-200 °C, $[\alpha]_D^{25}$ 58,5° (c 1,07, CH₃OH). Anal. (C₃₀H₃₉Cl₂N₃O₄·1,5H₂O) C, H, N. Base libre **19i**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.42 (s, 1H), 7.23-7.10 (m, 2H), 7.01 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 6.77 (s, 1H), 6.71 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 6.55 (bs, 1H), 6.45-6.32 (m, 3H), 4.33-4.19 (m, 1H), 3.52 (bs, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.67-2.47 (m, 4H), 2.39-2.25 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.00-0.91 (m, 6H), 0.81 (d, 3H, J = 6.3 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 168.0, 157.3, 156.1, 151.5, 147.4, 146.9, 140.3, 131.1, 129.8, 129.7, 124.9, 119.2, 119.1, 119.1, 118.1, 115.7, 115.6, 107.7, 58.9, 53.9, 51.4, 51.2, 31.2, 21.4, 19.1, 19.1, 17.9, 13.8; MS (ESI) *m/z* 504.5 (M + H)⁺.

Diclorhidrato de N-[(1S)-1-[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil]-2-metil-4-(3-metilfenoxi)benzamida (19j). El procedimiento general B con el ácido **18j** procuró **19j** (13 mg, 22 %) en forma de un polvo blanco: pf 164-167 °C (fusión), $[\alpha]_D^{25}$ +46,6° (c 0,35, CH₃OH). Anal. (C₃₁H₄₁Cl₂N₃O₃·H₂O) C, H, N. Base libre **19j**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.39 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.06 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.95 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 6.85-6.74 (m, 3H), 6.43 (dd, 1H, J = 8.3, 1.6 Hz), 6.36 (s, 1H), 6.29 (dd, 1H, J = 7.9, 1.8 Hz), 5.81 (bd, 1H, J = 6.8 Hz), 4.30-4.16 (m, 1H), 3.89-3.77 (m, 1H), ¹³C NMR (CDCl₃) δ 169.8, 158.7, 156.9, 156.5, 151.5, 140.1, 138.7, 129.9, 129.6, 128.5, 124.6, 120.8, 120.0, 116.4, 115.4, 108.8, 106.3, 103.6, 59.4, 58.4, 54.6, 51.2, 51.0, 43.9, 30.6, 21.4, 20.2, 19.1, 17.8, 13.1; MS (ESI) *m/z* 502.8 (M + H)⁺.

Diclorhidrato de N-[(1S)-1-[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil]-2-metoxi-4-(3-metilfenoxi)benzamida (19k). El procedimiento general B con el ácido **18k** procuró **19k** (35 mg, 58 %) en forma de un polvo blanco: pf 99-102 °C (fusión), $[\alpha]_D^{25}$ +82,3° (c 0,265, CH₃OH). Anal. (C₃₁H₄₁Cl₂N₃O₄·0,5H₂O) C, H, N. Base libre **19k**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.11 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.29-7.19 (m, 1H), 7.07-6.95 (m, 2H), 6.89-6.80 (m, 2H), 6.64-6.53 (m, 2H), 6.42-6.26 (m, 3H), 4.37-4.25 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82-3.70 (m, 1H), ¹³C NMR (CDCl₃) δ 165.1, 161.6, 158.9, 157.4, 155.7, 151.5, 140.2, 133.8, 129.8, 129.7, 125.2, 120.5, 116.9, 116.5, 110.2, 108.4, 106.4, 103.7, 101.7, 59.5, 58.7, 56.1, 54.0, 51.5, 51.1, 43.8, 43.8, 30.0, 21.4, 19.4, 17.3, 12.7; MS (ESI) *m/z* 518.7 (M + H)⁺.

Diclorhidrato de 2-hidroxi-N-[(1S)-1-[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil]-4-(3-metilfenoxi)benzamida (19l). El procedimiento general B con el ácido **18l** procuró **19l** (17 mg, 8,5 %) en forma de un polvo blanco: pf 119-123 °C (fusión), $[\alpha]_D^{25}$ +81,8° (c 0,08, CH₃OH). Anal. (C₃₀H₃₉Cl₂N₃O₄·EtOAc) C, H, N. Base libre **19l**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.70 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.23 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.06-6.95 (m, 2H), 6.88-6.78 (m, 2H), 6.46-6.25 (m, 5H), 4.37-4.17 (m, 1H), ¹³C NMR (CDCl₃) 163.5, 163.0, 157.2, 155.1, 140.2, 130.1, 129.6, 129.0, 126.0, 125.5, 121.1, 117.4, 108.8, 105.8, 57.8, 50.8, 31.2, 31.2, 21.3, 18.9, 18.3; MS (ESI) *m/z* 504.6 (M + H)⁺.

Diclorhidrato de 4-(2-hidroxifenoxi)-N-[(1S)-1-[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil]-3-metoxibenzamida (19m). El procedimiento general B usando el ácido **18m** procuró **19m** (38,5 mg,

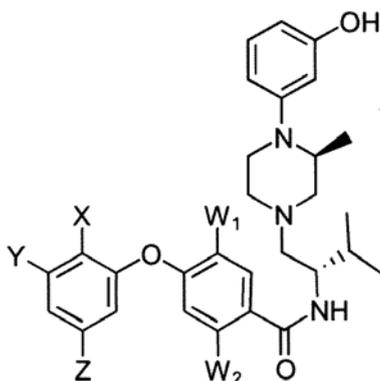
42 %) en forma de un polvo blanquecino: mp 95-97 °C (fusión), $[\alpha]_D^{25} +55.2^\circ$ (c 0,29, CH₃OH). Anal. (C₃₀H₃₉Cl₂N₃OS·H₂O) C, H, N. Base libre **19m**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.50 (s, 1H), 7.20 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.06-6.98 (3H, m), 6.88-6.78 (m, 3H), 6.45-6.23 (m, 4H), 5.71 (bs, 2H), 4.29-4.14 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75-3.62 (m, 1H), 3.15-2.24 (m, 8H), 2.07-1.93 (m, 1H), 1.01-0.93 (m, 6H), 0.85 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.4, 157.2, 151.4, 150.5, 148.6, 147.6, 143.7, 131.0, 129.9, 125.2, 125.2, 120.5, 119.1, 119.0, 118.4, 116.8, 116.7, 112.2, 108.8, 106.7, 103.8, 60.5, 58.6, 57.9, 56.1, 54.4, 51.5, 50.9, 43.9, 32.6, 30.9, 21.0, 18.9, 18.1, 14.2, 12.9; MS (ESI) *m/z* 520.6 (M+H)⁺.

Diclorhidrato de 3-cloro-4-(2-hidroxifenoxi)-N-[(1S)-1-[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil]benzamida (19n). El procedimiento general B usando **18n** procuró **19n** (23,4 mg, 26 %) en forma de un polvo blanco: pf 153-157 °C (fusión), $[\alpha]_D^{25} +68^\circ$ (c 0,053, CH₃OH). Anal. (C₂₉H₃₆Cl₃N₃O₄·0,5H₂O) C, H, N. Base libre **19n**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.12-6.99 (m, 3H), 6.88-6.78 (m, 3H), 6.44-6.21 (m, 4H), 4.26-4.11 (m, 1H), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.16-2.91 (m, 2H), 2.78--2.65 (m, 2H), 2.64-2.50 (m, 1H), 2.49-2.26 (m, 3H), 2.09-1.94 (m, 1H), 1.00-0.93 (m, 6H), 0.82 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 166.1, 156.9, 155.2, 151.4, 147.6, 142.5, 123.0, 129.6, 126.8, 125.9, 120.8, 119.5, 117.9, 117.1, 109.0, 106.6, 58.4, 57.9, 54.4, 51.5, 50.9, 43.9, 30.9, 18.9, 18.1, 14.2, 13.0; MS (ESI) *m/z* 524.7 (M + H)⁺.

Diclorhidrato de 4-(2-hidroxi-5-metilfenoxi)-N-[(1S)-1-[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil]-3-metoxibenzamida (19o). El procedimiento general B con el ácido **18o** procuró **19o** (49,8 mg, 53 %) en forma de un polvo blanco: pf 100-103 °C (fusión), $[\alpha]_D^{25} +60,6^\circ$ (c 0,18, CH₃OH). Anal. (C₃₁H₄₁Cl₂N₃O₅·H₂O) C, H, N. Base libre **19o**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.49 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz), 7.21 (dd, 1H, *J* = 8.3, 1.7 Hz), 7.01 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz), 6.92-6.78 (m, 3H), 6.69-6.66 (m, 1H), 6.46-6.28 (m, 4H), 4.29-4.14 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75-3.63 (m, 1H), 3.15-2.81 (m, 2H), 2.72 (d, 2H, *J* = 10.2 Hz), 2.57 (t, 1H, *J* = 11.2 Hz), 2.50-2.25 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.08-1.93 (m, 1H), 1.00-0.94 (m, 6H), 0.85 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.5, 157.2, 151.4, 150.5, 148.7, 145.2, 143.3, 130.9, 130.1, 129.9, 125.6, 119.7, 119.0, 118.3, 116.4, 116.4, 112.2, 108.7, 106.7, 103.8, 60.5, 58.6, 57.9, 56.1, 54.4, 51.5, 50.9, 43.9, 30.9, 21.0, 20.6, 19.0, 18.1, 14.2, 12.9; MS (ESI) *m/z* 534.3 (M + H)⁺.

Diclorhidrato de 3-cloro-4-(2-hidroxi-5-metilfenoxi)-N-[(1S)-1-[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil]benzamida (19p). El procedimiento general B usando el ácido **18p** procuró **19p** (29,0 mg, 31 %) en forma de un polvo blanco: pf 145-148 °C (fusión), $[\alpha]_D^{25} +76^\circ$ (c 0,073, CH₃OH). Anal. (C₃₀H₃₈Cl₃N₃O₄·H₂O) C, H, N. Base libre **19p**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.02 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 6.94 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 6.87 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 6.81 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 6.67 (s, 1H), 6.41-6.21 (m, 3H), 4.33-4.18 (m, 1H), ¹³C NMR (CDCl₃) δ 166.2, 157.0, 155.4, 151.4, 145.2, 142.1, 130.7, 130.6, 129.9, 129.5, 126.8, 126.4, 124.4, 120.1, 117.8, 116.8, 108.9, 106.6, 103.7, 60.4, 58.5, 57.9, 54.4, 51.5, 50.9, 43.9, 30.9, 21.0, 20.6, 18.9, 18.1, 14.2, 13.0; MS (ESI) *m/z* 538.3 (M + H)⁺.

Tabla 2. Inhibición de la unión de [³⁵S]GTPγS estimulada por agonista en receptores opioides humanos μ, δ y κ clonados por compuestos



19

RTI-5989-	Comp.	X, Y, Z, W ₁ , W ₂	μ , DAMGO (nM) ^a	K _e	δ , DPDE (nM) ^a	K _e	κ , U69.593 (nM) ^a	K _e	μ/κ	δ/κ
340	19a	F, H, H, H, H	21,1 ± 4		96 ± 18		0,76 ± 0,21		28	126
342	19b	H, CF ₃ , H, H, H	21 ± 7,2		54 ± 19		1,2 ± 0,35		18	45
343	19c	H, Cl, H, H, H	18 ± 7,2		8,3 ± 0,9		0,42 ± 0,05		43	20
341	19d	H, Br, H, H, H	17 ± 6,3		42 ± 19		0,48 ± 0,02		35	88
338	19e	OH, CH ₃ , H, H, H	23,8 ± 8,9		92,7 ± 14		0,34 ± 0,16		70	272
339	19f	H, CH ₃ , CH ₃ , H, H	25 ± 7		78 ± 20		0,98 ± 0,06		26	80
337	19g	H, CH ₃ , H, CH ₃ , H	14,4 ± 3,9		21 ± 6,0		0,16 ± 0,03		89	131
336	19h	H, CH ₃ , H, OCH ₃ , H	35,1 ± 15		93 ± 4		0,25 ± 0,07		140	372
334	19i	H, CH ₃ , H, OH, H	13,7 ± 5,6		81 ± 35		0,57 ± 0,14		24	142
345	19j	H, CH ₃ , H, H, CH ₃	14 ± 3		18 ± 3		0,65 ± 0,2		22	28
344	19k	H, CH ₃ , H, H, OCH ₃	49 ± 14		63 ± 20		1,3 ± 0,03		38	48
347	19l	H, CH ₃ , H, H, OH	145 ± 48		233 ± 90		1,8 ± 0,30		81	129
358	19m	OH, H, H, OCH ₃ , H	74 ± 23		67 ± 47		16,3 ± 2,7		5	4
351	19n	OH, H, H, Cl, H	36 ± 9,2		210 ± 82		5,0 ± 0,82		7	42
359	19o	OH, H, CH ₃ , OCH ₃ , H	10 ± 2,6		37 ± 13		6,2 ± 2,2		2	6
352	19p	OH, H, CH ₃ , Cl, H	8,2 ± 1,7		15 ± 3,6		3,0 ± 1,1		3	5

^aNinguno de los compuestos mostraba actividad agonista a 10 μ M.

Obviamente, son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención a la vista de las enseñanzas anteriores. Ha de entenderse por lo tanto que, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención puede practicarse de otro modo que como se describe específicamente en la presente memoria.

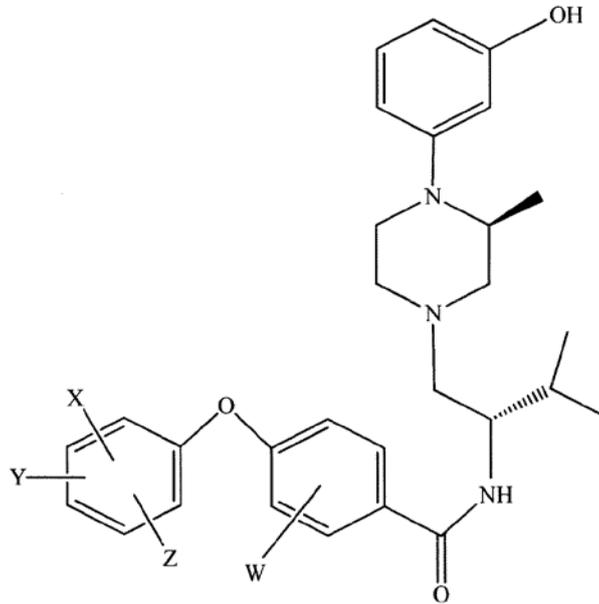
Referencias citadas

- (1) Dhawan, B. N.; Cesselin, F.; Raghubir, R.; Reisine, T.; Bradley, P. B.; Portoghese, P. S.; Hamon, M. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol. Rev.* 1996, 48, 567-592.
- (2) Aldrich, J. V.; Vigil-Cruz, S. C. Narcotic Analgesics. In *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*; 6th ed.; Abraham, D. J., Ed.; John Wiley & Sons: New York, NY, 2003; Vol. 6, Chapter 7, pp 329-481.
- (3) Husbands, S. M. Kappa-opioid receptor ligands. *Expert Opin. Ther. Patents* 2004, 14, 1725-1741.
- (4) Priszano, T. E.; Tidgewell, K.; Harding, W. W. Kappa opioids as potential treatments for stimulant dependence. *AAPSJ.* 2005, 7, E592-E599.
- (5) Metcalf, M. D.; Coop, A. Kappa opioid antagonists: past successes and future prospects. *AAPSJ.* 2005, 7, E704-E722.
- (6) Carroll, F. I.; Thomas, J. B.; Dykstra, L. A.; Granger, A. L.; Allen, R. M.; Howard, J. L.; Pollard, G. T.; Aceto, M. D.; Harris, L. S. Pharmacological properties of JDTC: A novel K-opioid receptor antagonist. *Eur. J. Pharmacol.* 2004, 501, 111-119.
- (7) Thomas, J. B.; Atkinson, R. N.; Vinson, N. A.; Catanzaro, J. L.; Perretta, C. L.; Fix, S. E.; Mascarella, S. W.; Rothman, R. B.; Xu, H.; Dersch, C. M.; Cantrell, B. E.; Zimmerman, D. M.; Carroll, F. I. Identification of (3R)-7-hydroxy-N-((1S)-1-[(3R,4R)-4-(3-hydroxyphenyl)-3,4-dimethyl-1-piperidinyl]methyl)-2-methylpropyl)1,2,3,4-tetrahydro-3-isoquinolinecarboxamide as a novel potent and selective opioid kappa receptor antagonist. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 3127-3137.
- (8) Thomas, J. B.; Atkinson, R. N.; Rothman, R. B.; Fix, S. E.; Mascarella, S. W.; Vinson, N. A.; Xu, H.; Dersch, C. M.; Lu, Y.; Cantrell, B. E.; Zimmerman, D. M.; Carroll, F. I. Identification of the first *trans*-(3R,4R)-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine derivative to possess highly potent and selective opioid kappa receptor antagonist activity. *J Med Chem* 2001, 44, 2687-2690.
- (9) Kreek, M. J.; LaForge, K. S.; Butelman, E. Pharmacotherapy of addictions. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2002, 1, 710-726.
- (10) Zimmerman, D. M.; Nickander, R.; Horng, J. S.; Wong, D. T. New structural concepts for narcotic antagonists defined in a 4-phenylpiperidine series. *Nature* 1978, 275, 332-334.
- (11) Thomas, J. B.; Mascarella, S. W.; Rothman, R. B.; Partilla, J. S.; Xu, H.; McCullough, K. B.; Dersch, C. M.; Cantrell, B. E.; Zimmerman, D. M.; Carroll, F. I. Investigation of the N-substituent conformation governing potency and mu receptor subtype-selectivity in (+)-(3R, 4R)-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine opioid antagonists. *J Med Chem* 1998, 41, 1980-1990.
- (12) Zimmerman, D. M.; Leander, J. D.; Cantrell, B. E.; Reel, J. K.; Snoddy, J.; Mendelsohn, L. G.; Johnson, B. G.;

- Mitch, C. H. Structure-activity relationships of the trans-3,4-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine antagonists for μ and κ opioid receptors. *J. Med. Chem.* 1993, 36, 2833-2841.
- (13) Mitch, C. H.; Leander, J. D.; Mendelsohn, L. G.; Shaw, W. N.; Wong, D. T.; Cantrell, B. E.; Johnson, B. G.; Reel, J. K.; Snoddy, J. D.; Takemori, A. E.; Zimmerman, D. M. 3,4-Dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidines: Opioid antagonists with potent anorectant activity. *J Med. Chem.* 1993, 36, 2842-2850.
- (14) Zimmerman, D. M.; Gidda, J. S.; Cantrell, B. E.; Schoepp, D. D.; Johnson, B. G.; Leander, J. D. Discovery of a potent, peripherally selective trans-3,4-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine opioid antagonist for the treatment of gastrointestinal motility disorders. *J Med. Chem.* 1994, 37, 2262-2265.
- (15) Delaney, C. P.; Yasothan, U.; Kirkpatrick, P. Alvimopan. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008, 7, 727-728.
- 10 (16) Statnick, M. A.; Suter, T. M.; Gackenheimer, S. L.; Emmerson, P. J.; Quimby, S. J.; Gehlert, D. R.; Wheeler, W. J.; Mitch, C. H. Na⁺-dependent high affinity binding of [3H]LY515300, a 3,4-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine opioid receptor inverse agonist. *Eur. J Pharmacol.* 2003, 482, 139-150.
- (17) Thomas, J. B.; Fall, M. J.; Cooper, J. B.; Rothman, R. B.; Mascarella, S. W.; Xu, H.; Partilla, J. S.; Dersch, C. M.; McCullough, K. B.; Cantrell, B. E.; Zimmerman, D. M.; Carroll, F. L. Identification of an opioid κ receptor subtype-selective N-substituent for (+)-(3R,4R)-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine. *J Med. Chem.* 1998, 41, 51885-197.
- 15 (18) Beardsley, P. M.; Howard, J. L.; Shelton, K. L.; Carroll, F. L. Differential effects of the novel kappa opioid receptor antagonist, JDTC, on reinstatement of cocaine-seeking induced by footshock stressors vs cocaine primes and its antidepressant-like effects in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2005, 183, 118-126.
- (19) Knoll, A. T.; Meloni, E. G.; Thomas, J. B.; Carroll, F. L.; Carlezon, W. A., Jr. Anxiolytic-Like Effects of κ -Opioid Receptor Antagonists in Models of Unlearned and Learned Fear in Rats. *J Pharmacol. Exp. Ther.* 2007, 323, 838-845.
- (20) Carroll, F. L.; Cueva, J. P.; Thomas, J. B.; Mascarella, S. W.; Runyon, S. P.; Navarro, H. A. 1-substituted 4-(3-hydroxyphenyl)piperazines are pure opioid receptor antagonists. *Med. Chem. Lett.* 2010, 1, 365-369.
- (21) Brugel, T. A.; Smith, R. W.; Balestra, M.; Becker, C.; Daniels, T.; Hoerter, T. N.; Koether, G. M.; Throner, S. R.; 25 Panko, L. M.; Folmer, J. J.; Cacciola, J.; Hunter, A. M.; Liu, R.; Edwards, P. D.; Brown, D. G.; Gordon, J.; Ledonne, N. C.; Pietras, M.; Schroeder, P.; Sygowski, L. A.; Hirata, L. T.; Zacco, A.; Peters, M. F. Discovery of 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy-benzamides as selective antagonists of the kappa opioid receptor. Part 1. *Bioorg Med Chem Lett* 2010, 20, 5847-5852.
- (22) Peters, M. F.; Zacco, A.; Gordon, J.; Maciag, C. M.; Litwin, L. C.; Thompson, C.; Schroeder, P.; Sygowski, L. A.; 30 Piser, T. M.; Brugel, T. A. Identification of short-acting kappa-opioid receptor antagonists with anxiolytic-like activity. *Eur J Pharmacol* 2011, 661, 27-34.
- (23) Buezo, N. D.; Pedregal-Tercero, C.; McKinzie, D. L.; Mitch, C. H. Eli Lilly and Company. Kappa selective opioid receptor antagonist. 7,709,522 B2, 2010.
- (24) Magee, S. D.; Pliakas, A. M.; Todtenkopf, M. S.; Tomasiewicz, H. C.; Zhang, Y.; Stevens, W. C., Jr.; Jones, R. 35 M.; Portoghese, P. S.; Carlezon, W. A., Jr. Antidepressant-like effects of kappa-opioid receptor antagonists in the forced swim test in rats. *J Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 305, 323-330.
- (25) McLaughlin, J. P.; Marton-Popovici, M.; Chavkin, C. Kappa opioid receptor antagonism and prodynorphin gene disruption block stress-induced behavioral responses. *J. Neurosci.* 2003, 23, 5674-5683.
- (26) Redila, V. A.; Chavkin, C. Stress-induced reinstatement of cocaine seeking is mediated by the kappa opioid 40 system. *Psychopharmacology (Berl)* 2008, 200, 59-70.
- (27) Carey, A. N.; Borozny, K.; Aldrich, J. V.; McLaughlin, J. P. Reinstatement of cocaine place-conditioning prevented by the peptide kappa-opioid receptor antagonist arodyn. *Eur. J Pharmacol.* 2007, 569, 84-89.
- (28) Walker, B. M.; Koob, G. F. Pharmacological evidence for a motivational role of κ -opioid systems in ethanol dependence. *Neuropsychopharmacology* 2007, 33, 643-652.
- 45 (29) Bodnar, R. J.; Glass, M. J.; Ragnauth, A.; Cooper, M. L. General, mu and kappa opioid antagonists in the nucleus accumbens alter food intake under deprivation, glucoprivic and palatable conditions. *Brain Res.* 1995, 700, 205-212.
- (30) Bortolato, M.; Aru, G. N.; Frau, R.; Orru, M.; Fa, M.; Manunta, M.; Puddu, M.; Mereu, G.; Gessa, G. L. Kappa opioid receptor activation disrupts prepulse inhibition of the acoustic startle in rats. *Biol. Psychiatry* 2005, 57, 1550- 50 1558.
- (31) Benesh, D. R.; Blanco-Pillado, M.-J. Preparation of 4-(5-Aminomethyl)indole-1-ylmethyl)benzamide Derivatives as Opioid Receptor Antagonists for the Treatment of Obesity, PCT Int. Appl. WO 2005 90,303. 2005.
- (32) McHardy, S.; Liras, S.; Guediche, S.; Coe, J. W. 4-Phenyl-piperidine Compounds and Their Use as Modulators of Opioid Receptors, US Patent Application Publication No. 204/0204453 A1. 2004.
- 55 (33) Faivre, V.; Roizard, D.; Brembilla, A.; Lochon, P. Synthesis of long-chain picolinic derivatives. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1991, 2, 278-285.
- (34) Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R. Synthesis of Diaryl Ethers through the Copper Promoted Arylation of Phenols with Arylboronic Acids. An Expedient Synthesis of Thyroxine. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2937-2940.

REIVINDICACIONES

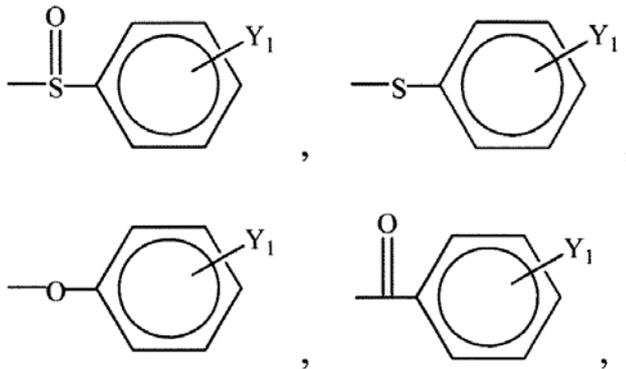
1. Un compuesto representado por la fórmula:

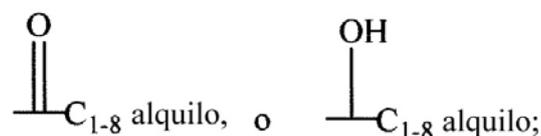
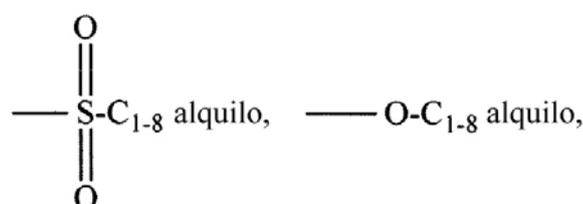
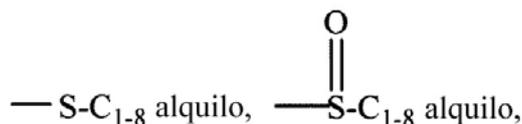
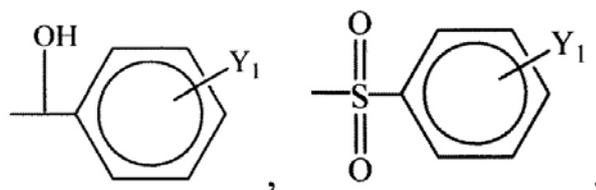


5

donde

W, X, Y y Z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, O-alquilo C₁₋₆, OH, F, Cl, Br, CN, CF₃, NO₂, N₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, SO₂NH₂, NR₃₁R₃₂, NHCOR₃₃, NHCO₂R₃₄, CONR₃₅R₃₆,
 10 CH₂(CH₂)_nY₂, CH₂O₂-alquilo C₁₋₈, CO₂-alquilo C₁₋₈ o C(=NH)NR₃₇R₃₈;
 R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇ y R₃₈ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, CH₂-arilo sustituido con uno más sustituyentes OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂’;
 cada Y₂ es, independientemente, hidrógeno, CF₃, CO₂R₉, alquilo C₁₋₈, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂,
 15 CONR₁₃R₁₄, CH₂OH, CH₂OR₈, COCH₂R₉,





cada n es independientemente 0, 1, 2 o 3;

5 cada R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ es, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo donde el grupo arilo está sustituido con uno o más sustituyentes OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂';

cada Y₁ es, independientemente, hidrógeno, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, SO₂NH₂, OR₈, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄ o CH₂(CH₂)_nY₂, o dos grupos Y₁ adyacentes forman un grupo -O-CH₂-O- u -O-CH₂CH₂-O-;

10 cada Y₂' es, independientemente, hidrógeno, CF₃ o alquilo C₁₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde W, X, Y y Z son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, F, OH, Br, Cl, CN, CF₃, NO₂, SO₂CH₃, SO₂CF₃ o SO₂NH₂.

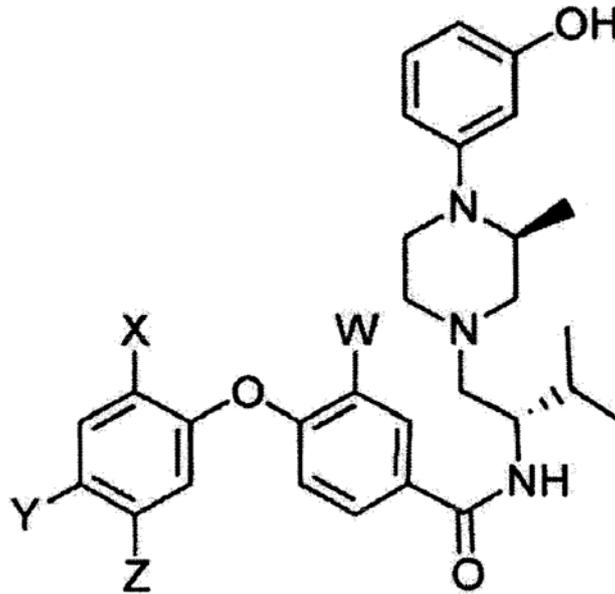
15

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde W, X, Y y Z son, independientemente, hidrógeno, metilo, metoxi, F, Cl u OH.

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde W, X, Y y Z son, independientemente, hidrógeno, metilo, Cl

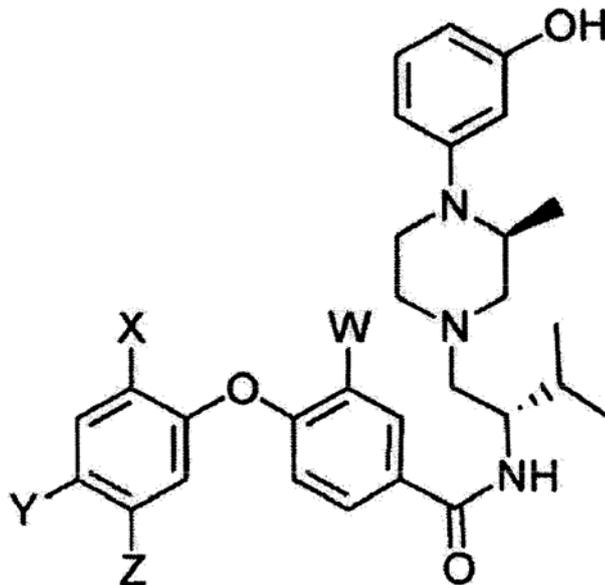
20 u OH.

5. El compuesto de la reivindicación 1, que se representa por la siguiente fórmula:



donde W, X y Y son hidrógeno y Z es hidrógeno, F, metilo, metoxi u OH.

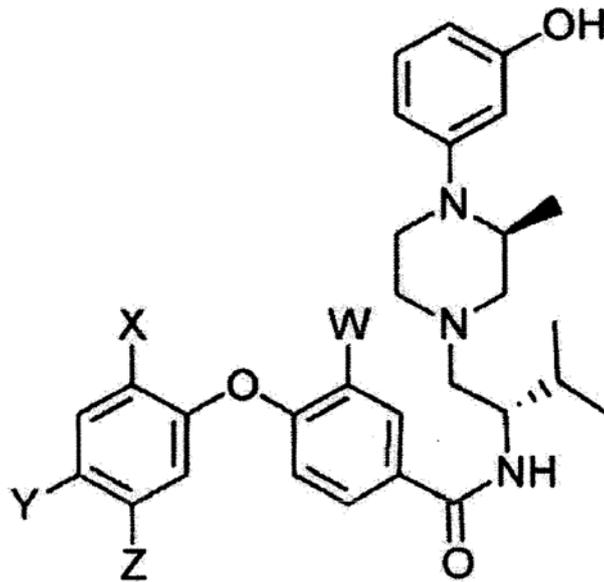
5 6. El compuesto de la reivindicación 1, que se representa por la siguiente fórmula:



donde W, X y Z son hidrógeno e Y es metilo, metoxi u OH.

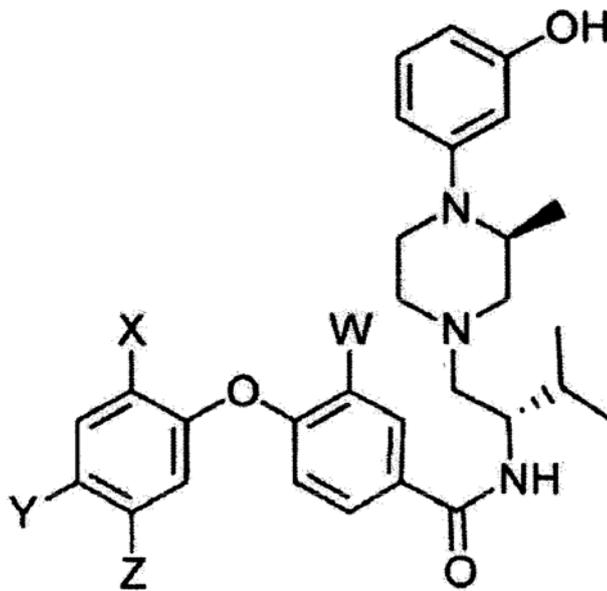
10

7. El compuesto de la reivindicación 1, que se representa por la siguiente fórmula:



donde W, Y y Z son hidrógeno y X es metoxi u OH.

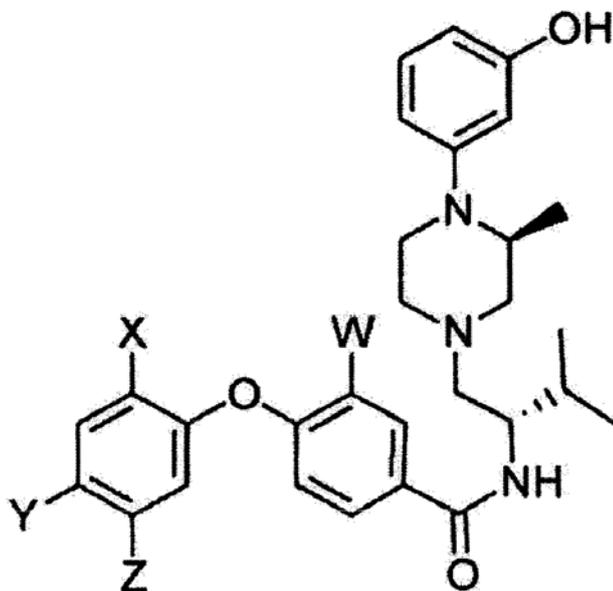
- 5 8. El compuesto de la reivindicación 1, que se representa por la siguiente fórmula:



donde W e Y son hidrógeno, X es OH y Z es metilo.

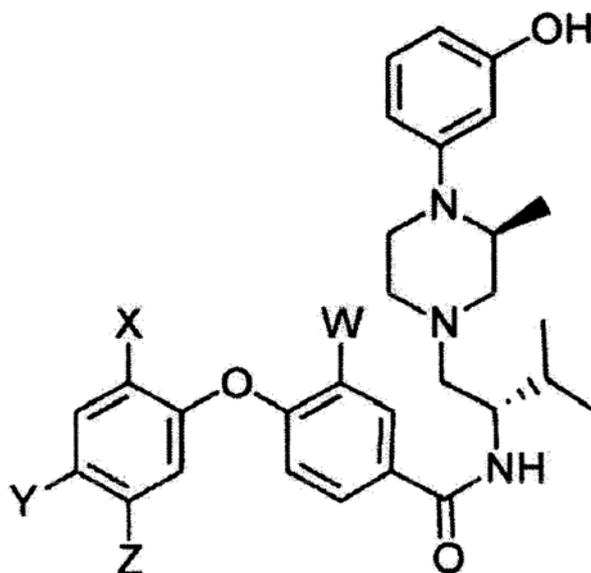
10

9. El compuesto de la reivindicación 1, que se representa por la siguiente fórmula:



donde W es metilo y X, Y y Z son hidrógeno.

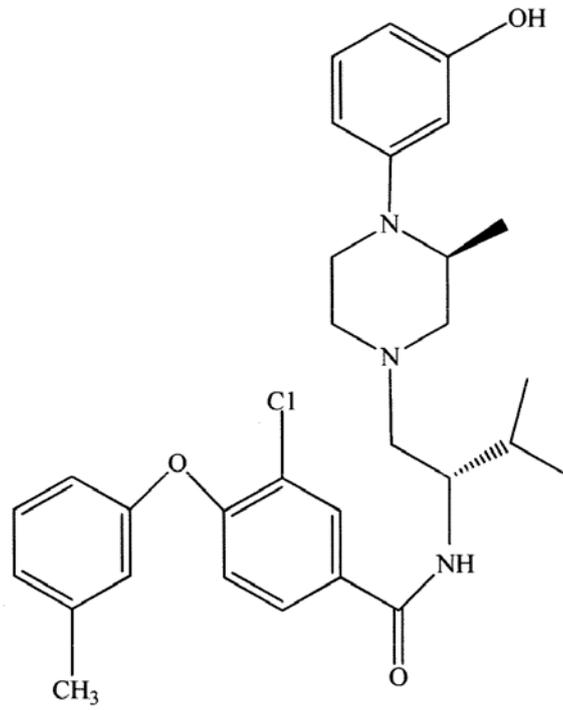
5 10. El compuesto de la reivindicación 1, que se representa por la siguiente fórmula:



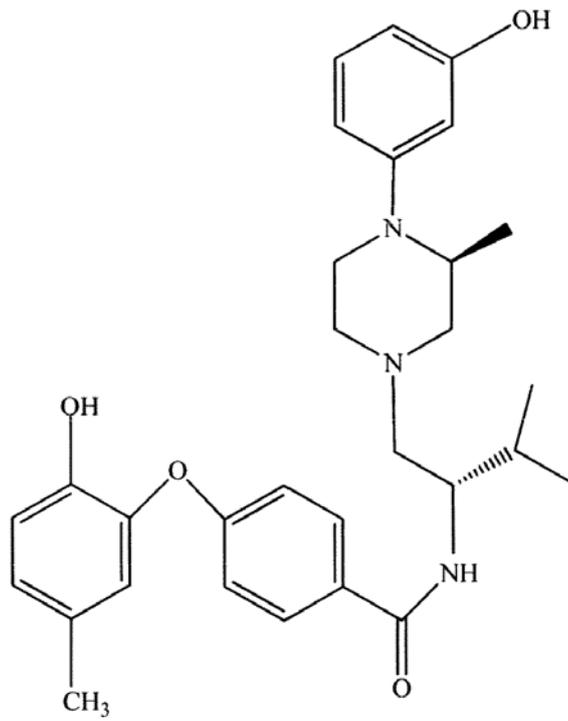
donde W es Cl, X y Y son hidrógeno y Z es metilo.

10

11. El compuesto de la reivindicación 1, que se representa por la fórmula:



12. El compuesto de la reivindicación 1, que se representa por la siguiente fórmula:



13. El compuesto de la reivindicación 1, que es una sal farmacéuticamente aceptable.
14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 15. Un compuesto de la reivindicación 1 para uso en un procedimiento de tratamiento de adicción a fármacos, abuso de fármacos, depresión, ansiedad, esquizofrenia, obesidad y trastornos alimentarios, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad efectiva del compuesto a un sujeto necesitado de ello.
- 10 16. Un compuesto de la reivindicación 1 para uso en un procedimiento de tratamiento de adicción a alcohol, adicción a nicotina, adicción a cocaína y adicción a metanfetamina, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad efectiva del compuesto a un sujeto necesitado de ello.
- 15 17. Un compuesto de la reivindicación 1 para uso en un procedimiento de tratamiento de diabetes, complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, trastornos sexuales/reproductivos, convulsiones epilépticas, hipertensión, hemorragia cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos del sueño, aterosclerosis, artritis reumatoide, apoplejía, hiperlipidemia, hipertriglicemia, hiperglicemia, hiperlipoproteinemia, abuso de sustancias, sobredosis de fármacos, trastornos de comportamiento compulsivo y comportamientos adictivos, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad efectiva del compuesto a un sujeto necesitado de ello.