

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 527**

51 Int. Cl.:

C07C 211/09	(2006.01) A61K 31/4704	(2006.01)
A61K 31/138	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/341	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/381	(2006.01) C07C 217/04	(2006.01)
A61K 31/40	(2006.01) C07C 217/72	(2006.01)
A61K 31/421	(2006.01) C07C 255/37	(2006.01)
A61K 31/426	(2006.01) C07C 255/54	(2006.01)
A61K 31/4409	(2006.01) C07C 271/16	(2006.01)
A61K 31/4453	(2006.01) C07C 271/20	(2006.01)
A61K 31/47	(2006.01) C07C 317/22	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2014 PCT/JP2014/051144**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2014 WO14112646**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2014 E 14740691 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 2947066**

54 Título: **Compuesto de fenoxialquilamina**

30 Prioridad:

21.01.2013 JP 2013008785

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

18.02.2019

73 Titular/es:

OSAKA UNIVERSITY (50.0%)
1-1 Yamadaoka
Suita-shi, Osaka 565-0871, JP y
KNC LABORATORIES CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

KANAI, YOSHIKATSU;
NAGAMORI, SHUSHI;
KITAURA, YOSHIHIKO;
NEYA, MASAHIRO y
MATSUSHITA, NAOHIRO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 700 527 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

Compuesto de fenoxialquilamina

Campo de la técnica

5 La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de fenoxialquilamina que tiene una actividad inhibidora selectiva contra el LAT-1 (transportador 1 de aminoácidos de tipo L) que se expresa mucho en las células tumorales y un inhibidor selectivo de LAT-1 útil como agente contra el cáncer.

Antecedentes de la técnica

10 En la célula tumoral, se potencia la captación celular de azúcares y aminoácidos para crecer con rapidez e incrementar el metabolismo intracelular. La captación se consigue mediante el incremento de la expresión y de la actividad funcional de los transportadores que intervienen en la captación celular de los nutrientes. Los transportadores de aminoácidos que suministran los aminoácidos esenciales a la célula tumoral se considera que son las etapas limitantes de la velocidad de crecimiento de las células tumorales y, por lo tanto, el crecimiento del tumor se puede controlar mediante la supresión de la función.

15 Los transportadores de aminoácidos se conocen clásicamente como sistemas de transporte de aminoácidos y se han identificado muchos sistemas del transporte basándose en la diversidad de las moléculas de aminoácidos. En la célula tumoral, muchos de los aminoácidos esenciales que pertenecen a los aminoácidos neutros se suministran a la célula a través de un sistema de transporte denominado sistema L. El sistema L es un sistema de transporte que transporta de manera selectiva aminoácidos neutros que tienen una cadena lateral voluminosa, tales como aminoácidos ramificados y aminoácidos aromáticos, y en los años 60 se supo que era el sistema de transporte sensible al BCH (ácido 2-aminobis(2.2.1)heptano-2-carboxílico), inhibidor de la captación de aminoácidos (documento 1 que no es patente).

20 Mediante un estudio posterior, el sistema L se ha identificado como la proteína LAT-1 de doce dominios transmembranarios de la familia de SLC7 (documento 2 que no es patente). Además, se ha demostrado que la proteína 4F2hc de un único dominio transmembranario (cadena pesada de 4F2; cadena pesada de 4F2; CD98; SLC3A2) es esencial para mantener la actividad de LAT-1. El complejo de LAT-1 y 4F2hc, que se forma mediante un puente disulfuro, transporta con independencia de Na⁺ aminoácidos neutros que tienen una cadena lateral voluminosa, tales como leucina, isoleucina, valina, fenilalanina, tirosina, triptófano, metionina e histidina, y se suprime mediante BCH, el inhibidor específico del sistema L mencionado más arriba, y funciona como un transportador que muestra características del sistema L clásico (documentos 2 y 3 que no son patentes).

30 La expresión de LAT-1 en el tejido normal se limita a, por ejemplo, el cerebro, la placenta, la médula ósea y los testículos, y el nivel de expresión es elevado en el hígado del feto, pero bajo en el hígado del adulto. Por lo tanto, este hecho sugiere que LAT-1 es un antígeno carcinoembrionario (documentos 2 y 3 que no son patentes). Ya está descrito que la secuencia parcial de LAT-1 es una secuencia relacionada con el cáncer TA1 (gen 1 asociado a tumor), en donde la función está sin identificar (documento 4 que no es patente). Se ha demostrado que la expresión de LAT-1 se incrementa junto con la expresión de 4F2hc y muestra una distribución característica en la lesión primaria y en la metástasis de muchos tejidos tumorales malignos de humano, tales como cáncer colorrectal, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de próstata, cáncer de laringe, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de cerebro, carcinoma de cabeza y cuello, cáncer genital y sarcoma de las partes blandas (documentos 5 a 10 que no son patentes). Además, se ha demostrado que la expresión de LAT-1 se correlaciona con el pronóstico del paciente en el tumor maligno, y la expresión elevada de LAT-1 conduce a un mal pronóstico (documentos 6 a 9 que no son patentes). El sustrato selectivo de LAT-1, ¹²³I-IMT (3-¹²³I-yodo- α -metil-L-tirosina) se utiliza para el diagnóstico por SPECT (tomografía computarizada por emisión monofotónica) del tumor maligno, y el sustrato selectivo de LAT-1, ¹⁸F-FAMT (L-[3-¹⁸F]- α -metiltirosina) se utiliza para el diagnóstico por PET (tomografía por emisión de positrones) del tumor maligno (documentos 11 y 12 que no son patentes). Se ha demostrado por PET con el uso de ¹⁸F-FAMT que la acumulación de ¹⁸F-FAMT está correlacionada con la expresión de la proteína LAT-1 (documentos 12 y 13 que no son patentes). La FAMT se acumula selectivamente en el tumor maligno, mientras que se acumula poco en la lesión benigna y en el tejido normal y, por lo tanto, se ha demostrado concluyentemente que LAT-1 se expresa de manera selectiva en el tumor maligno (documento 12 que no es patente).

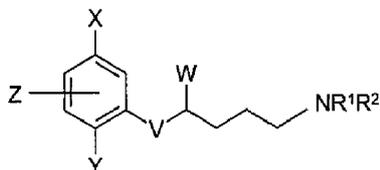
50 Se ha demostrado que el BCH mencionado más arriba presenta *in vitro* un efecto inhibidor del crecimiento de las células tumorales, e *in vivo* un efecto inhibidor del agrandamiento del tumor y una ventaja para la supervivencia de ratones portadores de cáncer (documentos 9 y 14 que no son patentes). Además, se ha descrito el efecto inhibidor del crecimiento de las células tumorales *in vitro* y el efecto inhibidor del agrandamiento del tumor *in vivo* que tiene el KYT-0353, derivado de aminoácido e inhibidor competitivo de LAT-1 (documento 15 que no es patente y documento 1 de patente). Así pues, ya se ha demostrado que el efecto antitumoral se consigue mediante la inhibición de LAT-1.

55 Como inhibidores de LAT-1, en los años 60 del siglo XX se sintetizó el inhibidor BCH específico del sistema L mencionado más arriba. Sin embargo, el inhibidor tiene poca afinidad y ninguna selectividad por LAT-1. Recientemente, como inhibidor que tiene afinidad selectiva y elevada por LAT-1, se ha sintetizado el KYT-0353 mencionado más arriba (documento 15 que no es patente y documento 1 de patente). Sin embargo, tanto BCH como

KYT-0353 son inhibidores competitivos y las acciones se reducen *in vivo* cuando se tiene una concentración elevada del aminoácido. Así pues, se espera que se necesiten dosis elevadas de los mismos para conseguir suficiente efecto.

Como los compuestos que tienen una estructura similar a la de los compuestos de fenoxialquilamina de la presente invención, por ejemplo, en el documento 2 de patente se han descrito los compuestos de alquilamina que tienen un grupo fenoxi.

5



en donde

X e Y son cada uno independientemente alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, CF₃ u OCF₃,

m y p son cada uno independientemente 0 o 2,

10 Z es H o F,

V es O, S(O)_n o NR³,

W es alquilo(C₁₋₄), alqueno(C₂₋₄), alquino(C₂₋₄), cicloalquilo(C₃₋₄) o un grupo heterocíclico saturado con 4 a 8 miembros (cada uno está optativamente sustituido con alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), alquitío(C₁₋₄) o halógeno), o fenilo o un grupo heterocíclico aromático con 5 o 6 miembros (cada uno está optativamente sustituido con halógeno, alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), OH o CN),

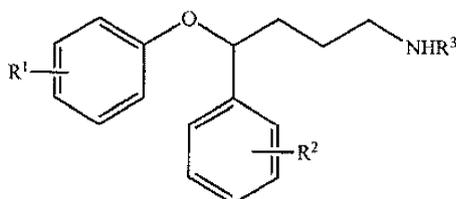
15

R¹ y R² son cada uno independientemente H, alquilo(C₁₋₄) o cicloalquilo(C₃₋₄), o R¹ y R² en combinación forman un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno con 4 a 8 miembros, y

R³ es H o alquilo(C₁₋₄).

Además, los compuestos de alquilamina que tienen un grupo fenoxi también se han descrito en el documento 3 de patente:

20



en donde

R¹ y R² son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), alquilo(C₁₋₄) halosustituido, alcoxi(C₁₋₄) halosustituido, u OH, y

25 R³ es alquilo(C₁₋₄).

Lista de documentos

Documentos de patentes

[Documento 1 de patente] solicitud de patente internacional WO 2008/081537

[Documento 2 de patente] solicitud de patente internacional WO 01/62713

30 [Documento 3 de patente] solicitud de patente internacional WO 2007/095756

Documentos que no son patentes

[Documento 1 que no es patente] *Physiol. Rev.*, 70, 43-77 (1990)

[Documento 2 que no es patente] *J. Biol. Chem.*, 273, 23629-23632 (1998)

[Documento 3 que no es patente] *Biochim. Biophys. Acta*, 1514, 291-302 (2001)

[Documento 4 que no es patente] *Cancer Res.*, 55, 1152-1159 (1995)

[Documento 5 que no es patente] *Cancer Sci.*, 99, 2380-2386 (2008)

[Documento 6 que no es patente] *Br. J. Cancer* 98, 742-748 (2008)

[Documento 7 que no es patente] *Pathol. Int.*, 59, 7-18, (2009)

5 [Documento 8 que no es patente] *Pathol. Int.*, 61, 281-289, (2011)

[Documento 9 que no es patente] *Int. J. Cancer* 119, 484-492 (2006)

[Documento 10 que no es patente] *Cancer Sci.* en prensa

[Documento 11 que no es patente] *J. Nucl. Med.*, 44, 244-246 (2003)

[Documento 12 que no es patente] *Clin. Cancer Res.*, 13, 6369-6378 (2007)

10 [Documento 13 que no es patente] *Int. J. Cancer* 124, 1152-1160 (2009)

[Documento 14 que no es patente] *Cancer Lett.*, 276, 95-101 (2009)

[Documento 15 que no es patente] *Cancer Sci.*, 101, 173-179 (2010)

Compendio de la invención

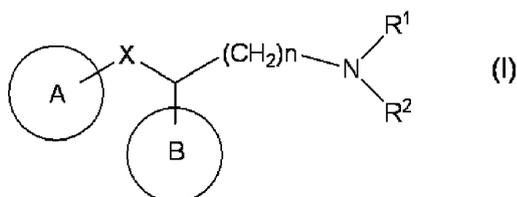
Problemas a solucionar por la invención

15 La presente invención persigue dar a conocer un agente contra el cáncer que tiene una acción inhibidora selectiva sobre LAT-1.

Medios para solucionar los problemas

20 Los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos y han hallado que el compuesto representado por la fórmula que viene a continuación tiene una actividad inhibidora selectiva contra LAT-1 y completaron la presente invención basándose en estos hallazgos.

De acuerdo con esto, la presente invención da a conocer un compuesto, que es un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo:



en donde

25 el anillo A es fenilo optativamente sustituido,

el anillo B es fenilo o tienilo, cada uno optativamente sustituido,

R¹ y R² son cada uno independientemente H o alquilo(C₁₋₆),

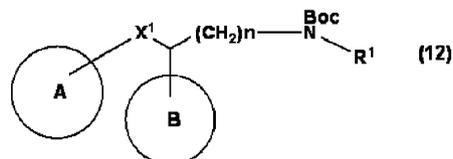
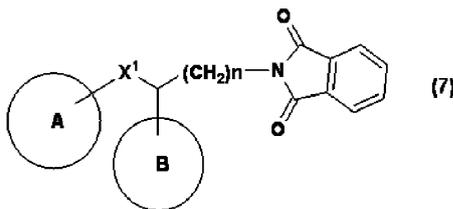
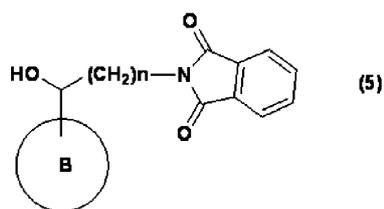
X es O, S, S(O) o S(O)₂, y

CH₂ en -(CH₂)_n- está remplazado optativamente por O o S, y

30 n es 4 o 5.

También, se da a conocer una composición farmacéutica que comprende el compuesto de más arriba de fórmula (I) o una sal del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, e incluso se da a conocer adicionalmente el compuesto de más arriba de fórmula (I) o una sal del mismo para ser usado en un método para tratar el cáncer.

35 Por último, pero no menos importante, la invención da a conocer un compuesto, que es un compuesto de cualquiera de las fórmulas (5), (7) y (12), o una sal de las mismas:



en donde

el anillo A es fenilo optativamente sustituido,

- 5 el anillo B es fenilo o tienilo, cada uno optativamente sustituido,

R¹ es H o alquilo(C₁₋₆), X es O o S, y n es 4 o 5.

Las realizaciones preferidas de la presente invención son tal y como están definidas en las reivindicaciones dependientes adjuntas y/o en la siguiente descripción detallada.

Efecto de la invención

- 10 Ya que el compuesto (I) tiene una actividad inhibitora selectiva contra LAT-1 que se expresa mucho en las células tumorales, es útil como agente contra el cáncer.

Descripción detallada de la invención

La definición de cada símbolo en las fórmulas se explica con detalle más adelante.

Los ejemplos del «átomo de halógeno» en la presente memoria descriptiva incluyen F, Cl, Br y I.

- 15 Ejemplos de «alquilo(C₁₋₆)» en la presente memoria descriptiva incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo, isopentilo, neo-pentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo.

- 20 Ejemplos de «alquilo(C₁₋₁₀)» en la presente memoria descriptiva incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo, isopentilo, neo-pentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

Ejemplos de «alqueno(C₂₋₆)» en la presente memoria descriptiva incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo y 5-hexenilo.

- 25 Ejemplos de «alquino(C₂₋₆)» en la presente memoria descriptiva incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.

Ejemplos de «alcoxi(C₁₋₆)» en la presente memoria descriptiva incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *tert*-butoxi.

- 30 Ejemplos de «cicloalquilo(C₃₋₈)» en la presente memoria descriptiva incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Ejemplos de «cicloalqueno(C₃₋₈)» en la presente memoria descriptiva incluyen ciclopropenilo (p. ej., 2-ciclopropén-1-ilo), ciclobutenilo (p. ej., 2-ciclobutén-1-ilo), ciclopentenilo (p. ej., 2-ciclopentén-1-ilo, 3-ciclopentén-1-ilo) y ciclohexenilo (p. ej., 2-ciclohexén-1-ilo, 3-ciclohexén-1-ilo).

- 35 Ejemplos de «(grupo) cicloalcadienilo(C₄₋₈)» en la presente memoria descriptiva incluyen 2,4-ciclopentadién-1-ilo, 2,4-ciclohexadién-1-ilo y 2,5-ciclohexadién-1-ilo.

Ejemplos de «(grupo) arilo(C₆₋₁₄)» en la presente memoria descriptiva incluyen fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, acenaftilenilo y bifenililo. El «(grupo) arilo(C₆₋₁₄)» está optativamente fusionado con otro u otros anillos, y los ejemplos de los mismos incluyen fluorenilo, dihidronaftilo y tetrahidronaftilo. Entre ellos, es preferible un grupo arilo(C₆₋₁₀) y es

particularmente preferible el fenilo.

Ejemplos de «(grupo) aralquilo(C₇₋₁₃)» en la presente memoria descriptiva incluyen bencilo, fenetilo, naftilmetilo y bifenilmetilo. Entre ellos, es preferible un grupo aralquilo(C₇₋₁₀) y es particularmente preferible un grupo bencilo.

5 Ejemplos de «(grupo) heterociclo» en la presente memoria descriptiva incluyen un grupo heterocíclico aromático y un grupo heterocíclico que no es aromático.

10 Ejemplos de «grupo heterocíclico aromático» en la presente memoria descriptiva incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico con 4 a 7 miembros (preferiblemente con 5 o 6 miembros), que contiene como átomos formadores del anillo además de los átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y un grupo heterocíclico aromático fusionado. Ejemplos de grupo heterocíclico aromático fusionado incluyen un grupo derivado de un anillo fusionado en donde se fusionan un anillo que corresponde al grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4 a 7 miembros y 1 o 2 anillos seleccionados de un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno (p. ej., pirrol, imidazol, pirazol, pirazina, piridina, pirimidina), un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene un átomo de azufre (p. ej., tiofeno) y un anillo de benceno.

Ejemplos preferibles del grupo heterocíclico aromático incluyen

15 grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos, tales como furilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y triazinilo;

20 grupos heterocíclicos aromáticos fusionados, tales como quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, quinoxalilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, carbazolilo, pirrolopirazinilo, imidazopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopirazinilo, pirazolopiridinilo, pirazolotienilo, pirazolotriazinilo, piridopiridinilo y tienopiridilo.

25 Ejemplos de grupo heterocíclico que no es aromático incluyen un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (preferiblemente de 5 o 6 miembros) que contiene, como átomos que forman parte del anillo además de los átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, y un grupo heterocíclico no aromático fusionado. Ejemplos de grupo heterocíclico no aromático fusionado incluyen un grupo derivado de un anillo fusionado en donde se fusionan un anillo que corresponde al grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros y 1 o 2 anillos seleccionados de un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno (p. ej., pirrol, imidazol, pirazol, pirazina, piridina, pirimidina), un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene un átomo de azufre (p. ej., tiofeno) y un anillo de benceno, y un grupo en donde el grupo mencionado más arriba está parcialmente saturado.

30

Ejemplos preferibles del grupo heterocíclico que no es aromático incluyen

35 grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos, tales como azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, hexameteniminilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, dioxolilo, dioxolanilo, dihidrooxadiazolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahydrofurilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, tetrahidropirimidinilo, dihidrotriazolilo y tetrahydrotriazolilo; y

grupos heterocíclicos no aromáticos fusionados, tales como dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzodioxepinilo, tetrahydrobenzofuranilo, cromenilo, dihidrocromenilo, dihidroquinolilo, tetrahydroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo y dihidroftalazinilo.

Cada símbolo de la fórmula (I) se explica más adelante.

40 En la fórmula (I), el anillo A es fenilo optativamente sustituido.

Ejemplos de sustituyente del «fenilo optativamente sustituido» representado por el anillo A incluyen

alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquino(C₂₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), cicloalquenilo(C₃₋₈), cicloalcadienilo(C₄₋₈), arilo(C₆₋₁₄), aralquilo(C₇₋₁₃), aril(C₆₋₁₄)-alquenilo(C₂₋₆), un grupo heterocíclico;

45 hidroxilo, alcoxi(C₁₋₆), alqueniloxi(C₂₋₆), alquinoxilo(C₂₋₆), cicloalquinoxilo(C₃₋₈), cicloalqueniloxi(C₃₋₈), cicloalcadieniloxi(C₄₋₈), ariloxi(C₆₋₁₄), aralquinoxilo(C₇₋₁₃), un grupo heterocicliloxi;

formilo, grupo alquil(C₁₋₆)-carbonilo, alquenil(C₂₋₆)-carbonilo, grupo alquini(C₂₋₆)-carbonilo, cicloalquil(C₃₋₈)-carbonilo, cicloalqueni(C₃₋₈)-carbonilo, cicloalcadienil(C₄₋₈)-carbonilo, aril(C₆₋₁₄)-carbonilo, aralquil(C₇₋₁₃)-carbonilo, heterociclicarbonilo;

50 carboxilo, alcoxi(C₁₋₆)-carbonilo, alqueniloxi(C₂₋₆)-carbonilo, alquinoxilo(C₂₋₆)-carbonilo, cicloalquinoxilo(C₃₋₈)-carbonilo, cicloalqueniloxi(C₃₋₈)-carbonilo, cicloalcadieniloxi(C₄₋₈)-carbonilo, ariloxi(C₆₋₁₄)-carbonilo, aralquinoxilo(C₇₋₁₃)-carbonilo, heterociclicarbonilo;

- alquil(C₁₋₆)-carboniloxi, alquenil(C₂₋₆)-carboniloxi, alquinil(C₂₋₆)-carboniloxi, cicloalquil(C₃₋₈)-carboniloxi, cicloalquenil(C₃₋₈)-carboniloxi, cicloalcadienil(C₄₋₈)-carboniloxi, aril(C₆₋₁₄)-carboniloxi, aralquil(C₇₋₁₃)-carboniloxi, heterociclicarboniloxi;
- 5 sulfanilo, alquil(C₁₋₆)-sulfanilo, alquenil(C₂₋₆)-sulfanilo, alquinil(C₂₋₆)-sulfanilo, cicloalquil(C₃₋₈)-sulfanilo, cicloalquenil(C₃₋₈)-sulfanilo, cicloalcadienil(C₄₋₈)-sulfanilo, aril(C₆₋₁₄)-sulfanilo, aralquil(C₇₋₁₃)-sulfanilo, heterociclicsulfanilo;
- sulfinilo, alquil(C₁₋₆)-sulfinilo, alquenil(C₂₋₆)-sulfinilo, alquinil(C₂₋₆)-sulfinilo, cicloalquil(C₃₋₈)-sulfinilo, cicloalquenil(C₃₋₈)-sulfinilo, cicloalcadienil(C₄₋₈)-sulfinilo, aril(C₆₋₁₄)-sulfinilo, aralquil(C₇₋₁₃)-sulfinilo, heterociclicsulfinilo;
- 10 sulfonilo (un grupo sulfo), alquil(C₁₋₆)-sulfonilo, alquenil(C₂₋₆)-sulfonilo, alquinil(C₂₋₆)-sulfonilo, cicloalquil(C₃₋₈)-sulfonilo, cicloalquenil(C₃₋₈)-sulfonilo, cicloalcadienil(C₄₋₈)-sulfonilo, aril(C₆₋₁₄)-sulfonilo, aralquil(C₇₋₁₃)-sulfonilo, heterociclicsulfonilo;
- alquil(C₁₋₆)-sulfoniloxi, alquenil(C₂₋₆)-sulfoniloxi, alquinil(C₂₋₆)-sulfoniloxi, cicloalquil(C₃₋₈)-sulfoniloxi, cicloalquenil(C₃₋₈)-sulfoniloxi, cicloalcadienil(C₄₋₈)-sulfoniloxi, aril(C₆₋₁₄)-sulfoniloxi, aralquil(C₇₋₁₃)-sulfoniloxi, heterociclicsulfoniloxi;
- 15 amino, mono- o dialquil(C₁₋₆)-amino, mono- o dialquenil(C₂₋₆)-amino, mono- o dialquinil(C₂₋₆)-amino, mono- o dicalquil(C₃₋₈)-amino, mono- o dicalquenil(C₃₋₈)-amino, grupo mono- o dicalcadienil(C₄₋₈)-amino, mono- o diaril(C₆₋₁₄)-amino, mono- o diaralquil(C₇₋₁₃)-amino, mono- o diheterocicliclamino;
- carbamoilo, mono- o dialquil(C₁₋₆)-carbamoilo, mono- o dialquenil(C₂₋₆)-carbamoilo, mono- o dialquinil(C₂₋₆)-carbamoilo, mono- o dicalquil(C₃₋₈)-carbamoilo, mono- o dicalquenil(C₃₋₈)-carbamoilo, mono- o dicalcadienil(C₄₋₈)-carbamoilo, mono- o diaril(C₆₋₁₄)-carbamoilo, mono- o diaralquil(C₇₋₁₃)-carbamoilo, mono- o diheterocicliccarbamoilo;
- 20 tiocarbamoilo, mono- o dialquil(C₁₋₆)-tiocarbamoilo, mono- o dialquenil(C₂₋₆)-tiocarbamoilo, mono- o dialquinil(C₂₋₆)-tiocarbamoilo, mono- o dicalquil(C₃₋₈)-tiocarbamoilo, mono- o dicalquenil(C₃₋₈)-tiocarbamoilo, mono- o dicalcadienil(C₄₋₈)-tiocarbamoilo, mono- o diaril(C₆₋₁₄)-tiocarbamoilo, mono- o diaralquil(C₇₋₁₃)-tiocarbamoilo, mono- o diheterociclictiocarbamoilo;
- halógeno;
- 25 ciano;
- nitro;
- oxo; y
- 30 tioxo. Mientras el número de los sustituyentes no esté limitado siempre y cuando sea un número sustituible, es preferiblemente de 1 a 5, más preferiblemente de 1 a 3. Cuando el número de los sustituyentes no es de menos de 2, los sustituyentes correspondientes pueden ser iguales o diferentes.
- El sustituyente mencionado más arriba está optativamente sustituido además por uno o varios sustituyentes mencionados más arriba. Mientras el número de los sustituyentes no esté limitado siempre y cuando sea un número sustituible, es preferiblemente de 1 a 5, más preferiblemente de 1 a 3. Cuando el número de los sustituyentes no es de menos de 2, los sustituyentes correspondientes pueden ser iguales o diferentes. Además, el sustituyente está optativamente sustituido además con grupo alquilo(C₁₋₆), alqueno(C₂₋₆), alquino(C₂₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), cicloalqueno(C₃₋₈), cicloalcadieno(C₄₋₈), arilo(C₆₋₁₄), aralquilo(C₇₋₁₃), un grupo heterocíclico, halógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, carbamoilo, ciano, nitro y oxo. Mientras el número de los sustituyentes no esté limitado siempre y cuando sea un número sustituible, es preferiblemente de 1 a 5, más preferiblemente de 1 a 3. Cuando el número de los sustituyentes no es de menos de 2, los sustituyentes correspondientes pueden ser iguales o diferentes.
- 35 El sustituyente del «fenilo optativamente sustituido» representado por el anillo A se selecciona preferiblemente entre
- (1) halógeno (preferiblemente F o Cl),
- (2) alquilo(C₁₋₆) (preferiblemente metilo, etilo, isopropilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo) optativamente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre
- 45 (a) halógeno (preferiblemente F),
- (b) arilo(C₆₋₁₄) (preferiblemente fenilo), y
- (c) ciano,
- (3) alcoxi(C₁₋₆) (preferiblemente metoxi, etoxi, propoxi) optativamente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre
- (a) halógeno (preferiblemente F), y

(b) arilo(C₆₋₁₄) (preferiblemente fenilo),

(4) alquil(C₁₋₆)-sulfanilo (preferiblemente metilsulfanilo) optativamente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de F),

5 (5) alquil(C₁₋₆)-sulfonilo (preferiblemente metilsulfonilo) optativamente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de F),

(6) arilo(C₆₋₁₄) (preferiblemente fenilo),

(7) alcoxi(C₁₋₆)-carbonilo (preferiblemente metoxycarbonilo),

(8) ciano,

(9) nitro, y

10 (10) oxo.

El sustituyente se selecciona más preferiblemente entre

(1) halógeno (preferiblemente F),

(2) alquilo(C₁₋₆) (preferiblemente metilo, *sec*-butilo) optativamente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de F), y

15 (3) alcoxi(C₁₋₆) (preferiblemente metoxi) optativamente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de F).

El sustituyente se selecciona aún más preferiblemente entre

(1) halógeno (preferiblemente F),

20 (2) alquilo(C₁₋₆) (preferiblemente metilo, *sec*-butilo) optativamente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de F), y

(3) alcoxi(C₁₋₆) (preferiblemente metoxi) sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de F).

El sustituyente es particular y preferiblemente seleccionado entre (1) alquilo(C₁₋₆) (preferiblemente metilo) sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de F) (específicamente trifluorometilo).

En otra realización, el sustituyente se selecciona más preferiblemente entre

25 (1) halógeno (preferiblemente F),

(2) alquilo(C₁₋₆) (preferiblemente metilo) optativamente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de F), y

(3) alcoxi(C₁₋₆) (preferiblemente metoxi) optativamente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de F).

30 El sustituyente se selecciona aún más preferiblemente entre

(1) halógeno (preferiblemente F),

(2) alquilo(C₁₋₆) (preferiblemente metilo) sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de flúor), y

(3) alcoxi(C₁₋₆) (preferiblemente metoxi) sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de F).

35 El sustituyente se selecciona particular y preferiblemente entre

(1) alcoxi(C₁₋₆) (preferiblemente metoxi) sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de F) (específicamente trifluorometoxi).

El anillo A es preferiblemente fenilo optativamente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de los grupos de sustituyentes (1) a (10) según se define más arriba, preferiblemente de los grupos (1) a (9). El anillo A es más

40 preferiblemente fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre

(1) halógeno (preferiblemente F),

(2) alquilo(C₁₋₆) (preferiblemente metilo y *sec*-butilo y especialmente metilo) optativamente sustituido con 1 a 3 átomos

de halógeno (preferiblemente un átomo de F), y

(3) alcoxi(C₁₋₆) (preferiblemente metoxi) optativamente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de F).

5 El anillo A es específica y particularmente fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo(C₁₋₆) (preferiblemente metilo) y alcoxi(C₁₋₆) (preferiblemente metoxi), cada uno sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de F) (específicamente trifluorometilo o trifluorometoxi).

En la fórmula (I), el anillo B es fenilo o tienilo, cada uno optativamente sustituido.

El sustituyente optativo del anillo B se selecciona preferiblemente entre

(1) halógeno (preferiblemente F),

10 (2) alquilo(C₁₋₆) (preferiblemente metilo), y

(3) alcoxi(C₁₋₆) (preferiblemente metoxi).

El sustituyente se selecciona más preferiblemente de halógeno (preferiblemente F).

El anillo B es preferiblemente fenilo o tienilo (más preferiblemente fenilo) optativamente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

15 (1) halógeno (preferiblemente F),

(2) alquilo(C₁₋₆) (preferiblemente metilo) y

(3) alcoxi(C₁₋₆) (preferiblemente metoxi).

El anillo B es más preferiblemente fenilo optativamente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de F).

20 El anillo B es específica, particular y preferiblemente fenilo sin sustituir.

En la fórmula (I), R¹ y R² son cada uno independientemente H o alquilo(C₁₋₆), preferiblemente cada uno independientemente H o alquilo(C₁₋₃) (preferiblemente metilo), más preferiblemente cada uno independientemente H o metilo, y son particular y preferiblemente ambos H.

X es O, S, S(O) o S(O)₂, y preferiblemente O.

25 El CH₂ en -(CH₂)_n- está optativamente remplazado por O o S.

Ejemplos de -(CH₂)_n- (n es según se define más arriba) en donde CH₂ está remplazado por O o S incluyen

-O-(CH₂)₃-,

-S-(CH₂)₃-,

-CH₂-O-(CH₂)₂-,

30 -CH₂-S-(CH₂)₂-,

-(CH₂)₂-O-CH₂-,

-(CH₂)₂-S-CH₂-,

-(CH₂)₃-O-,

-(CH₂)₃-S-,

35 -O-(CH₂)₄-,

-S-(CH₂)₄-,

-CH₂-O-(CH₂)₃-,

-CH₂-S-(CH₂)₃-,

-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-,

40 -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂-,

- $-(\text{CH}_2)_3\text{-O-CH}_2-$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{-S-CH}_2-$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{-O-}$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{-S-}$,
 5 $-\text{O-(CH}_2)_5-$,
 $-\text{S-(CH}_2)_5-$,
 $-\text{CH}_2\text{-O-(CH}_2)_4-$,
 $-\text{CH}_2\text{-S-(CH}_2)_4-$,
 $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_3-$,
 10 $-(\text{CH}_2)_2\text{-S-(CH}_2)_3-$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{-O-(CH}_2)_2-$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{-S-(CH}_2)_2-$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{-O-CH}_2-$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{-S-CH}_2-$,
 15 $-(\text{CH}_2)_5\text{-O-}$, y
 $-(\text{CH}_2)_5\text{-S-}$.

El CH_2 del $-(\text{CH}_2)_n-$ si se reemplaza por O o S es preferiblemente $-\text{CH}_2\text{-O-(CH}_2)_2-$ o $-\text{CH}_2\text{-S-(CH}_2)_2-$, o no está reemplazado, y más preferiblemente no está reemplazado.

En la fórmula (I), n es 4 o 5, preferiblemente 4.

- 20 Los ejemplos preferibles del compuesto (I) incluyen los siguientes compuestos.

[Compuesto C]

Compuesto (I), en donde

El anillo A es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre

(1) átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de flúor),

- 25 (2) alquilo(C_{1-6}) (preferiblemente metilo, *sec*-butilo) optativamente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de F), y

(3) alcoxi(C_{1-6}) (preferiblemente metoxi) optativamente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de F);

El anillo B es

- 30 (a) fenilo optativamente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de F)

R^1 y R^2 son ambos H;

X es O;

el CH_2 en el $-(\text{CH}_2)_n-$ no está reemplazado; y

n es 4.

- 35 [Compuesto D]

Compuesto (I), en donde

El anillo A es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre

(1) alquilo(C_{1-6}) (preferiblemente metilo) sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de F)

(específicamente trifluorometilo) (en particular 4-trifluorometilfenilo);

El anillo B es fenilo sin sustituir;

R¹ y R² son ambos H;

X es O;

5 el CH₂ en el -(CH₂)_n- no está remplazado; y

n es 4.

[Compuesto E-1]

Compuesto (I), en donde

el anillo A es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre

10 (1) halógeno (preferiblemente F),

(2) alquilo(C₁₋₆) (preferiblemente metilo) optativamente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de F), y

(3) alcoxi(C₁₋₆) (preferiblemente metoxi) optativamente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de F);

15 El anillo B es fenilo sin sustituir;

R¹ y R² son ambos H;

X es O;

el CH₂ en el -(CH₂)_n- no está remplazado; y

n es 4.

20 [Compuesto E-2]

Compuesto (I), en donde

el anillo A es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre

(1) halógeno (preferiblemente F),

(2) alquilo(C₁₋₆) (preferiblemente metilo) sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de F), y

25 (3) alcoxi(C₁₋₆) (preferiblemente metoxi) sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de F);

el anillo B es fenilo sin sustituir;

R¹ y R² son ambos H;

X es O;

el CH₂ en el -(CH₂)_n- no está remplazado; y

30 n es 4.

[Compuesto E-3]

Compuesto (I), en donde

El anillo A es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre alcoxi(C₁₋₆) (preferiblemente metoxi) sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de F) (específicamente trifluorometoxi) (en particular 4-trifluorometoxifenilo);

35

el anillo B es fenilo sin sustituir;

R¹ y R² son ambos H;

X es O;

el CH₂ en el -(CH₂)_n- no está remplazado; y

n es 4.

[Compuesto E-4]

5-Fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentán-1-amina o una sal de la misma.

5 5-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi]-5-fenilpentán-1-amina o una sal de la misma.

5-Fenil-5-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]pentán-1-amina o una sal de la misma.

[Compuesto E-5]

(R)-5-Fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentán-1-amina o una sal de la misma (preferiblemente fumarato).

(S)-5-Fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentán-1-amina o una sal de la misma (preferiblemente fumarato).

10 (R)-5-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi]-5-fenilpentán-1-amina o una sal de la misma (preferiblemente fumarato).

(S)-5-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi]-5-fenilpentán-1-amina o una sal de la misma (preferiblemente fumarato).

(R)-5-Fenil-5-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]pentán-1-amina o una sal de la misma (preferiblemente fumarato).

(S)-5-Fenil-5-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]pentán-1-amina o una sal de la misma (preferiblemente fumarato).

15 Cuando el compuesto (I) está en forma de sal, los ejemplos de la sal incluyen sales metálicas, sales de amonio, sales con una base orgánica, sales con un ácido inorgánico, sales con un ácido orgánico y sales con un aminoácido básico o ácido. Ejemplos preferibles de la sal metálica incluyen las sales de metales alcalinos, tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio, sal de magnesio y sal de bario; y sal de aluminio. Ejemplos preferibles de la sal con una base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitclohexilamina y N,N'-dibenciletilendiamina. Ejemplos preferibles de la sal con un ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Ejemplos preferibles de la sal con un ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Ejemplos preferibles de la sal con un aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina y ornitina. Ejemplos preferibles de la sal con un aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico y ácido glutámico.

20 Entre las sales mencionadas más arriba, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto (I) tiene un grupo funcional ácido, los ejemplos del mismo incluyen sales inorgánicas, tales como sales de metales alcalinos (p. ej., sal de sodio y sal de potasio) y sales de metales alcalinotérreos (p. ej., sal de calcio y sal de magnesio) y sal de amonio. Cuando el compuesto (I) tiene un grupo funcional básico, los ejemplos del mismo incluyen sales con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y sales con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.

El método de producción del compuesto de la presente invención se explica más adelante.

35 El método de producción del compuesto (I) se explica más adelante al hacer referencia a los métodos de producción representativos, que no son limitantes.

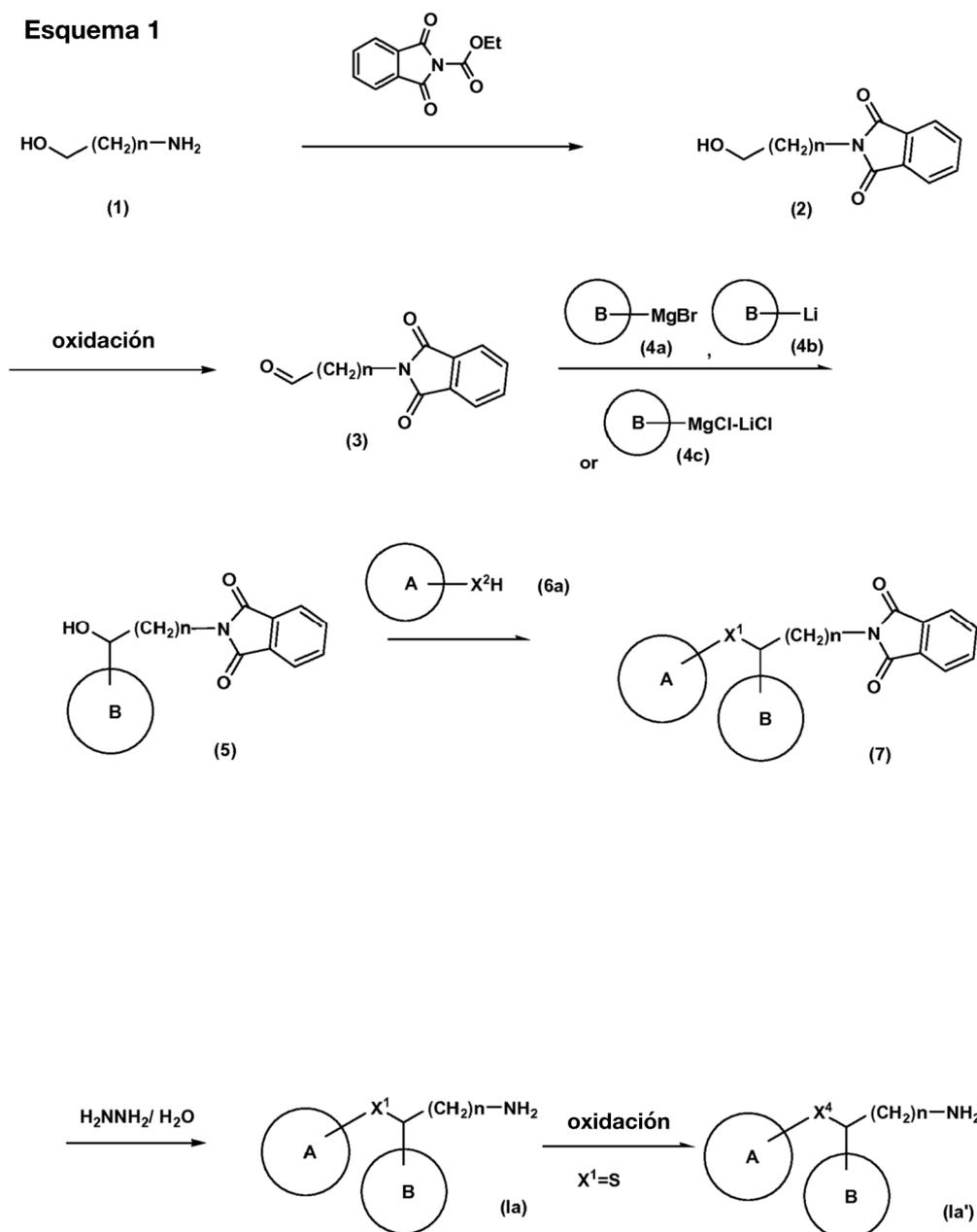
Por ejemplo, el compuesto (I) se puede producir según el método mostrado en los siguientes esquemas de reacción 1 a 6 o un método análogo a estos.

Cada compuesto de material bruto puede estar en forma de una sal siempre y cuando no inhiba la reacción. Ejemplos de la sal incluyen las similares a la sal del compuesto (I).

40 Los compuestos de materiales brutos pueden estar disponibles en el mercado o se pueden producir de acuerdo con un método conocido de por sí, o un método análogo a este, a menos que se haga referencia si no a un método de producción específico.

45 El compuesto (Ia), que es el compuesto (I) en donde X es O o S y R¹ y R² son ambos H, y el compuesto (Ia'), que es el compuesto (I) en donde X es S(O) o S(O)₂ y R¹ y R² son ambos H, se puede producir según el método mostrado en el esquema de reacción 1.

Esquema 1



en donde X¹ es O o S, X² es O o S, X⁴ es S(O) o S(O)₂, y los otros símbolos son tal y como están definidos más arriba.

El compuesto (2) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (1) con 1,3-dioxoisindol-2-carboxilato de etilo en presencia de una base, en un solvente inerte.

- 5 La cantidad del 1,3-dioxoisindol-2-carboxilato de etilo a utilizar es por lo general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes, con respecto al compuesto (1).

Ejemplos de base incluyen carbonato de potasio y carbonato de sodio. La cantidad de base a utilizar es por lo general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes, con respecto al compuesto (1).

- 10 Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de éter, tales como tetrahidrofurano (THF), éter dietílico, éter diisopropílico, éter de metilo y *tert*-butilo, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano.

La temperatura de la reacción es por lo general de 0 a 100 °C, preferiblemente de 0 a 25 °C.

El tiempo de reacción es por lo general de 30 min a 24 h, preferiblemente de 30 min a 2 h.

El compuesto (3) se puede producir al hacer oxidar el compuesto (2).

La reacción de oxidación se lleva a cabo mediante la oxidación del compuesto (2) con sulfóxido de dimetilo en presencia de un activador y una amina terciaria, en un solvente inerte.

La cantidad de sulfóxido de dimetilo a utilizar es por lo general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes, con respecto al compuesto (2).

- 5 Ejemplos de activador incluyen el complejo piridina-trióxido de azufre, cloruro de oxalilo, anhídrido trifluoroacético, N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida. La cantidad de activador a utilizar es por lo general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes, con respecto al sulfóxido de dimetilo.

- 10 Ejemplos de amina terciaria incluyen trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), piridina y 2,6-lutidina. La cantidad de amina terciaria a utilizar es por lo general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes, con respecto al compuesto (2).

Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono; y solventes de éter, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter de metilo y *tert*-butilo, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano.

La temperatura de la reacción es por lo general de 0 a 50 °C, preferiblemente de 0 a 25 °C.

- 15 El tiempo de reacción es por lo general de 30 min a 24 h, preferiblemente de 30 min a 2 h.

El compuesto (5) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (3) con el compuesto (4a), compuesto (4b) o compuesto (4c) en un solvente inerte.

La cantidad de compuesto (4a), compuesto (4b) o compuesto (4c) a ser usada es por lo general de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes, con respecto al compuesto (3).

- 20 Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de éter, tales como tetrahidrofurano (THF), éter dietílico, éter diisopropílico, éter de metilo y *tert*-butilo, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano.

La temperatura de la reacción es por lo general de 0 a 100 °C, preferiblemente de 0 a 25 °C.

El tiempo de reacción es por lo general de 30 min a 24 h, preferiblemente de 30 min a 2 h.

- 25 El compuesto (7) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (5) con el compuesto (6a) en presencia de un diéster de ácido azodicarboxílico y trifenilfosfina en un solvente inerte.

La cantidad de compuesto (6a) a utilizar es por lo general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes, con respecto al compuesto (5).

- 30 Ejemplos de diéster de ácido azodicarboxílico incluyen el azodicarboxilato de dietilo y el azodicarboxilato de diisopropilo. La cantidad del diéster de ácido azodicarboxílico a utilizar es por lo general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes, con respecto al compuesto (5).

La cantidad de la trifenilfosfina a utilizar es por lo general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes, con respecto al compuesto (5).

Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de éter, tales como tetrahidrofurano (THF), éter dietílico, éter diisopropílico, éter de metilo y *tert*-butilo, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano.

- 35 La temperatura de la reacción es por lo general de 0 a 50 °C, preferiblemente de 0 a 25 °C.

El tiempo de reacción es por lo general de 30 min a 24 h, preferiblemente de 30 min a 2 h.

El compuesto (1a) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (7) con hidrazina en un solvente inerte.

La hidrazina se suele utilizar en forma de un hidrato. La cantidad de hidrazina a utilizar es por lo general de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes, con respecto al compuesto (7).

- 40 Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol, isobutanol y *tert*-butanol; y agua.

La temperatura de la reacción es por lo general de 0 a 100 °C, preferiblemente de 50 a 90 °C.

El tiempo de reacción es por lo general de 30 min a 24 h, preferiblemente de 30 min a 4 h.

El compuesto (1a') se puede producir al hacer oxidar el compuesto (1a) en donde X¹ es S.

- 45 La reacción de oxidación se lleva a cabo con un oxidante en un solvente inerte.

ES 2 700 527 T3

Ejemplos de oxidante incluyen el ácido m-cloroperbenzoico y el peryodato de sodio. La cantidad de oxidante a utilizar es por lo general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes, con respecto al compuesto (Ia).

5 Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de hidrocarburo halogenado, tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono; y solventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol, isobutanol y *tert*-butanol.

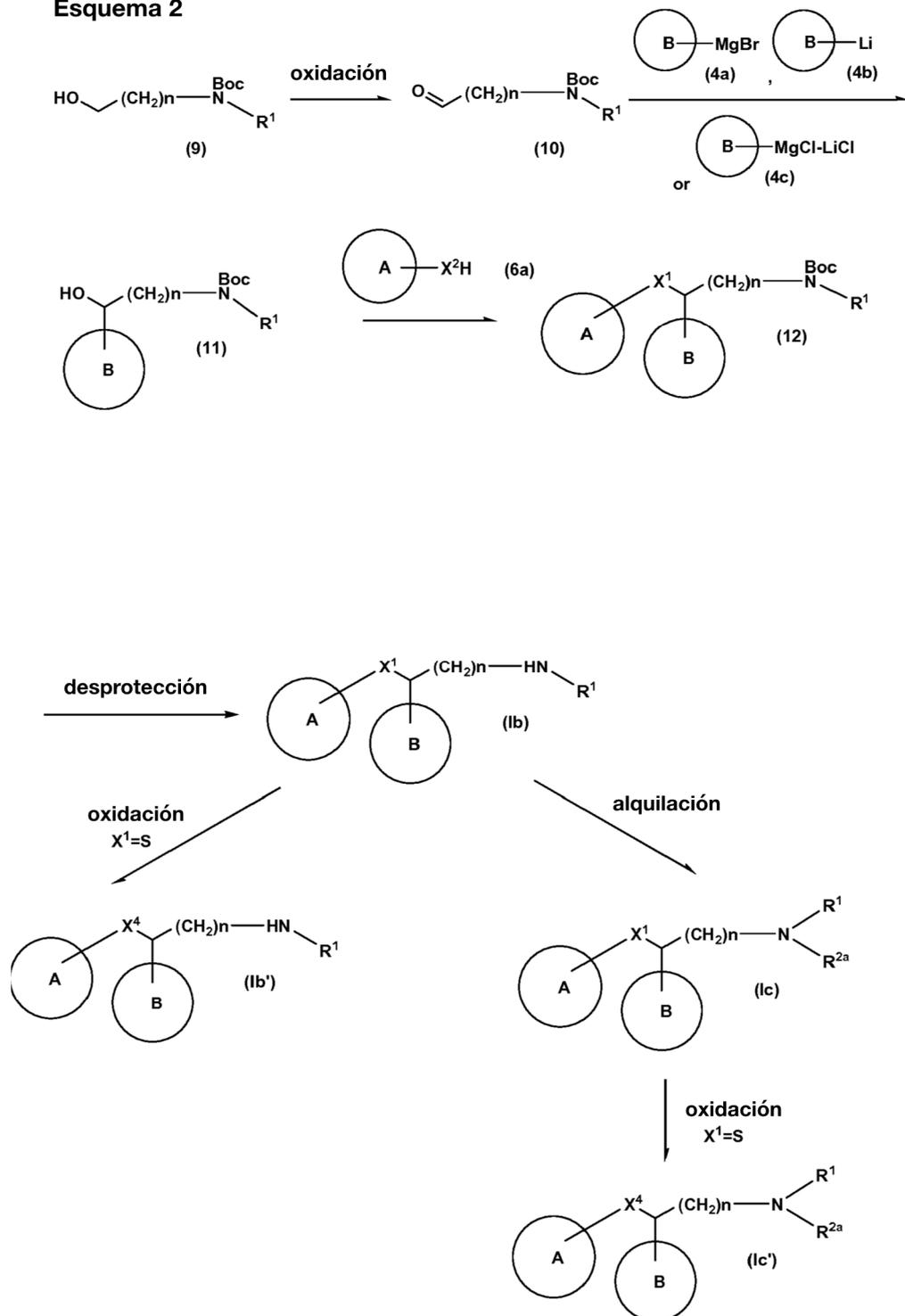
La temperatura de la reacción es por lo general de 0 a 100 °C, preferiblemente de 50 a 90 °C.

El tiempo de reacción es por lo general de 30 min a 24 h, preferiblemente de 30 min a 4 h.

10 El compuesto (Ib), que es el compuesto (I) en donde X es O o S y R² es H, y el compuesto (Ib'), que es el compuesto (I) en donde X es S(O) o S(O)₂ y R² es H, se pueden producir según el método mostrado en el esquema de reacción 2.

El compuesto (Ic), que es el compuesto (I) en donde X es O o S y R² es alquilo(C₁₋₆), y el compuesto (Ic'), que es el compuesto (I) en donde X es S(O) o S(O)₂ y R² es alquilo(C₁₋₆), se pueden producir de acuerdo con el método mostrado en el esquema de reacción 2.

Esquema 2



en donde R^{2a} es alquilo(C_{1-6}), y los otros símbolos son según están definidos más arriba.

El compuesto (10) se puede producir por oxidación del compuesto (9). La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que para la producción del compuesto (3) a partir del compuesto (2) en el esquema de reacción 1.

- 5 El compuesto (11) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (10) con el compuesto (4a), compuesto (4b) o compuesto (4c) en un solvente inerte. La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que para la producción del compuesto (5) a partir del compuesto (3) y el compuesto (4a), compuesto (4b) o compuesto (4c) en el esquema de reacción 1.

El compuesto (12), en donde X^1 es O o S, se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (11) con el compuesto

(6a) en presencia de un diéster de ácido azodicarboxílico y trifenilfosfina en un solvente inerte. La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que para la producción del compuesto (7) a partir del compuesto (5) y del compuesto (6a) en el esquema de reacción 1.

El compuesto (1b) se puede producir por desprotección del compuesto (12).

5 La reacción de desprotección se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto (12) con un ácido.

Ejemplos de ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido toluenosulfónico. La cantidad del ácido a utilizar es por lo general de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (12).

10 La reacción se lleva a cabo sin solvente o en un solvente inerte. Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de éster, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo y acetato de *tert*-butilo, y solventes de éter, tales como 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano.

La temperatura de la reacción es por lo general de 0 a 50 °C, preferiblemente de 0 a 25 °C.

El tiempo de reacción es por lo general de 30 min a 24 h, preferiblemente de 30 min a 3 h.

15 El compuesto (1c) se puede producir por alquilación (que incluye la cicloalquilación) del compuesto (1b) en un solvente inerte.

La alquilación se lleva a cabo mediante la aminación reductiva del compuesto (1b) con un aldehído o una cetona que corresponde a R^{2a} en presencia de un reductor en un solvente inerte. Cuando sea necesario, esta reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido.

20 La cantidad del aldehído o la cetona que corresponde a R^{2a} a ser usada es por lo general de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes, con respecto al compuesto (1b).

Ejemplos de reductores incluyen ácido fórmico y reactantes de borohidruro, tales como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio. La cantidad de reductor a utilizar es por lo general de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes, con respecto al compuesto (1b).

25 Ejemplos de ácido incluyen ácido fórmico y ácido acético. La cantidad de ácido a utilizar es por lo general de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes, con respecto al compuesto (1b).

Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol, isobutanol y *tert*-butanol; y agua.

La temperatura de la reacción es por lo general de 0 a 50 °C, preferiblemente de 0 a 25 °C.

El tiempo de reacción es por lo general de 30 min a 24 h, preferiblemente de 30 min a 2 h.

30 La alquilación también se puede llevar a cabo al hacer reaccionar el compuesto (1b) con un haluro que corresponde a R^{2a} en presencia de una base.

La cantidad de haluro que corresponde a R^{2a} a ser usada es por lo general de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes, con respecto al compuesto (1b).

35 Ejemplos de bases incluyen bases inorgánicas, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de bario, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; y bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno), piridina y 2,6-lutidina. La cantidad de base a utilizar es por lo general de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes, con respecto al compuesto (1b).

40 Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de éter, tales como tetrahidrofurano (THF), éter dietílico, éter diisopropílico, éter de metilo y *tert*-butilo, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano.

La temperatura de la reacción es por lo general de 0 a 50 °C, preferiblemente de 0 a 25 °C.

El tiempo de reacción es por lo general de 30 min a 24 h, preferiblemente de 30 min a 2 h.

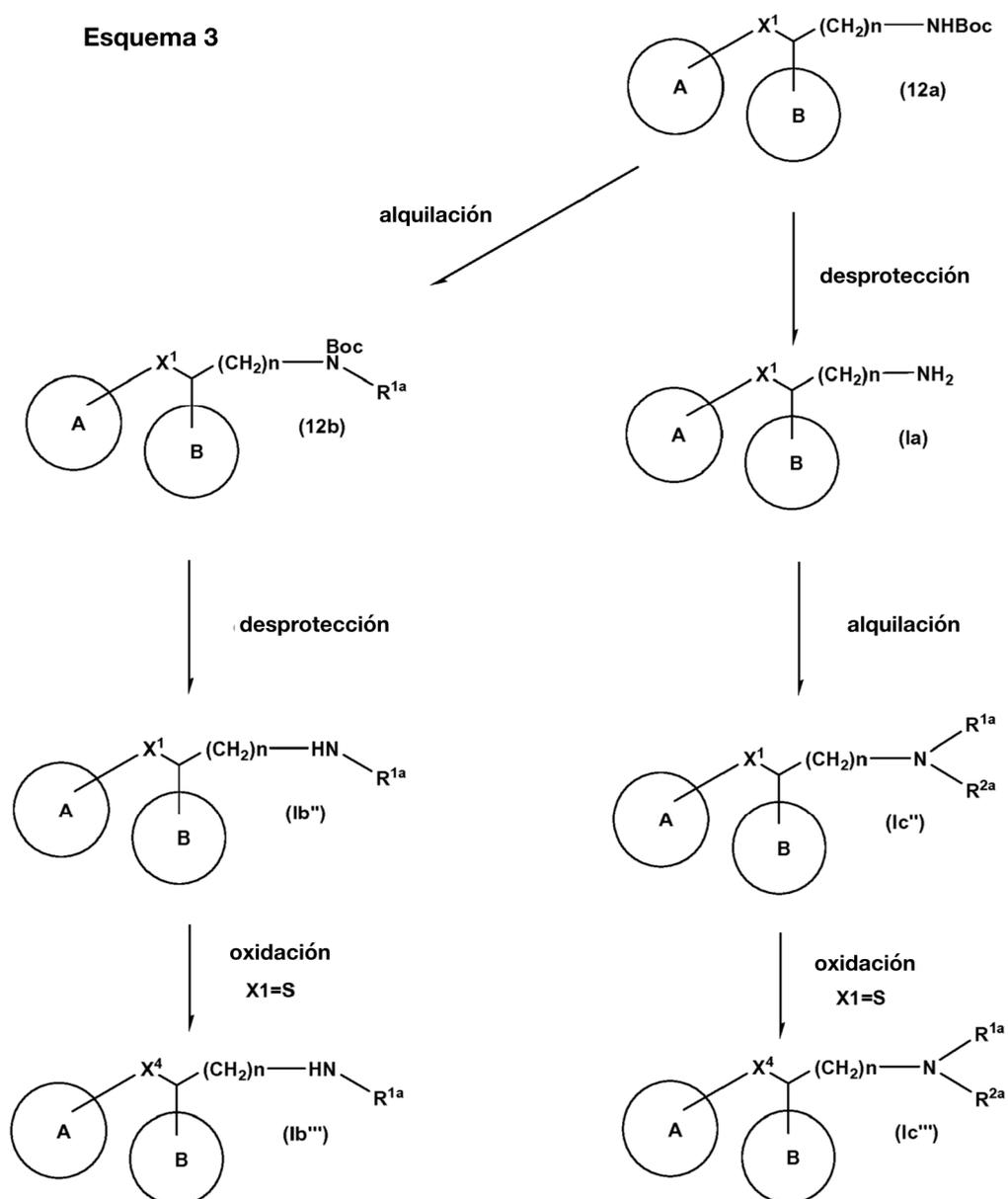
45 El compuesto (1b') se puede producir por oxidación del compuesto (1b), en donde X¹ es S. La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la producción del compuesto (1a') a partir del compuesto (1a) en el esquema de reacción 1.

El compuesto (1c') se puede producir por oxidación del compuesto (1c), en donde X¹ es S. La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la producción del compuesto (1a') a partir del compuesto (1a) en el esquema de

reacción 1.

El compuesto (1b^{''}), que es el compuesto (I) en donde X es O o S, R¹ es alquilo(C₁₋₆) y R² es H, y el compuesto (1b^{'''}), que es el compuesto (I) en donde X es S(O) o S(O)₂, R¹ es alquilo(C₁₋₆) y R² es H, se puede producir según el método mostrado en el esquema de reacción 3.

- 5 El compuesto (1c^{''}), que es el compuesto (I) en donde X es O o S y R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo(C₁₋₆), y el compuesto (1c^{'''}), que es el compuesto (I) en donde X es S(O) o S(O)₂ y R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo(C₁₋₆), se pueden producir según el método mostrado en el esquema de reacción 3.



en donde R^{1a} es alquilo(C₁₋₆), y los otros símbolos son tal y como están definidos más arriba.

- 10 El compuesto (1a) se puede producir por desprotección del compuesto (12a). La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la producción del compuesto (1b) a partir del compuesto (12) en el esquema de reacción 2.

El compuesto (1c^{''}) se puede producir por alquilación del compuesto (1a). La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la producción del compuesto (1c) a partir del compuesto (1b) en el esquema de reacción 2.

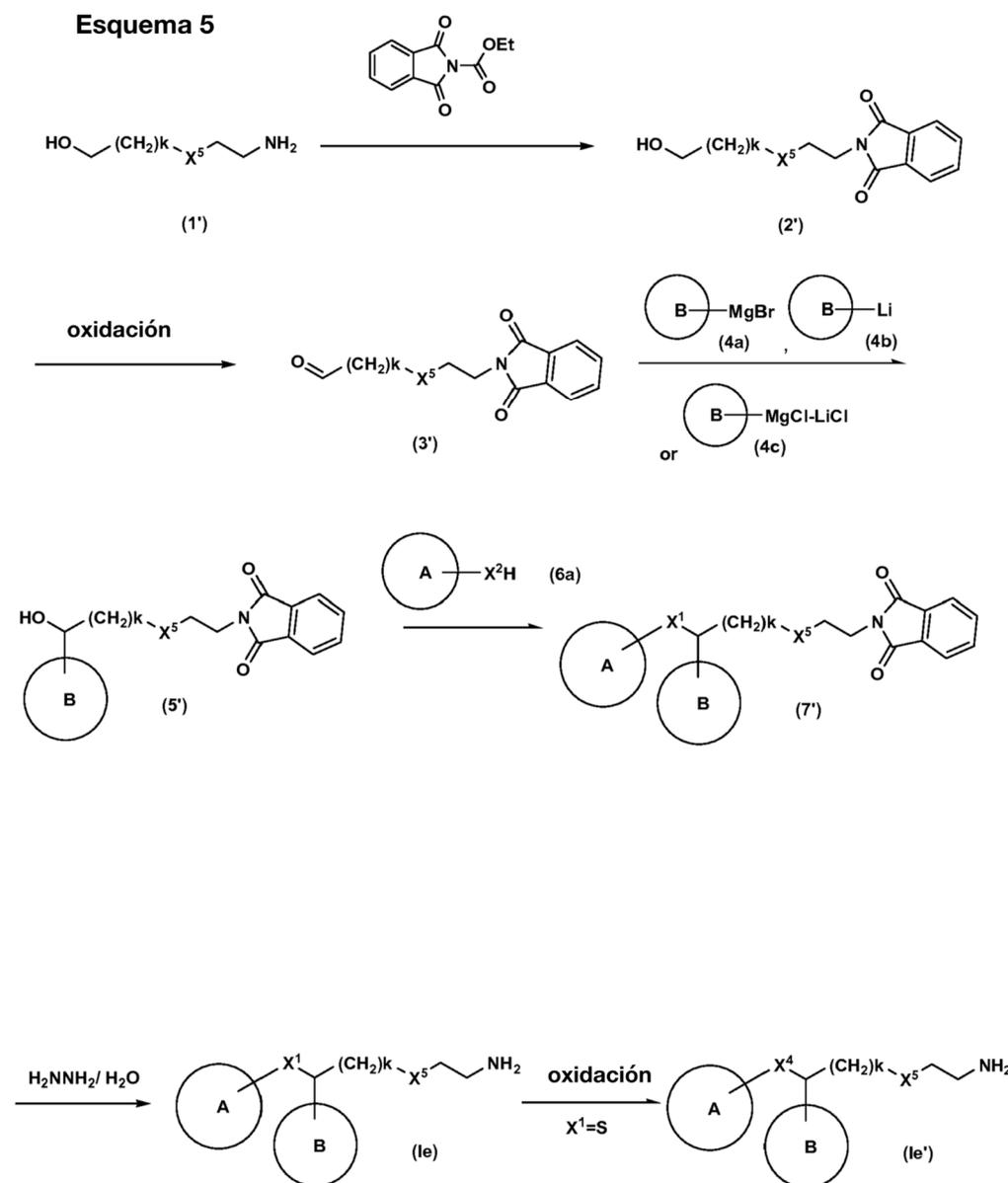
- 15 El compuesto (12b) se puede producir por alquilación del compuesto (12a). La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en el método que usa un haluro, de entre la producción del compuesto (1c) a partir del compuesto (1b) en el esquema de reacción 2.

El compuesto (1b''') se puede producir por desprotección del compuesto (12b). La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la producción del compuesto (1b) a partir del compuesto (12) en el esquema de reacción 2.

5 El compuesto (1b''') se puede producir por oxidación del compuesto (1b''), en donde X¹ es S. La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la producción del compuesto (1a') a partir del compuesto (1a) en el esquema de reacción 1.

El compuesto (1c''') se puede producir por oxidación del compuesto (1c''), en donde X¹ es S. La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la producción del compuesto (1a') a partir del compuesto (1a) en el esquema de reacción 1.

10 El compuesto (1e), que es el compuesto (1) en donde X es O o S y el CH₂ en -(CH₂)_n- está remplazado por O o S, y el compuesto (1e'), que es el compuesto (1) en donde X es S(O) o S(O)₂ y el CH₂ en -(CH₂)_n- está remplazado por O o S, se puede producir según el método mostrado en el esquema de reacción 5.



en donde X⁵ es O o S, k es un entero de 1 a 3, y los otros símbolos son tal y como están definidos más arriba.

15 El compuesto (2') se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (1') con 1,3-dioxoisindol-2-carboxilato de etilo en presencia de una base en un solvente inerte. La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la producción del compuesto (2) a partir del compuesto (1) y 1,3-dioxoisindol-2-carboxilato de etilo en el esquema de reacción 1.

El compuesto (3') se puede producir por oxidación del compuesto (2'). La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que para la producción del compuesto (3) a partir del compuesto (2) en el esquema de reacción 1.

5 El compuesto (5') se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (3') con el compuesto (4a), compuesto (4b) o compuesto (4c) en un solvente inerte. La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que para la producción del compuesto (5) a partir del compuesto (3) y el compuesto (4a), compuesto (4b) o compuesto (4c) en el esquema de reacción 1.

10 El compuesto (7') se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (5') con el compuesto (6a) en presencia de un diéster de ácido azodicarboxílico y trifenilfosfina en un solvente inerte. La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que para la producción del compuesto (7) a partir del compuesto (5) y del compuesto (6a) en el esquema de reacción 1.

El compuesto (le) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (7') con hidrazina en un solvente inerte. La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la producción del compuesto (la) a partir del compuesto (7) e hidrazina en el esquema de reacción 1.

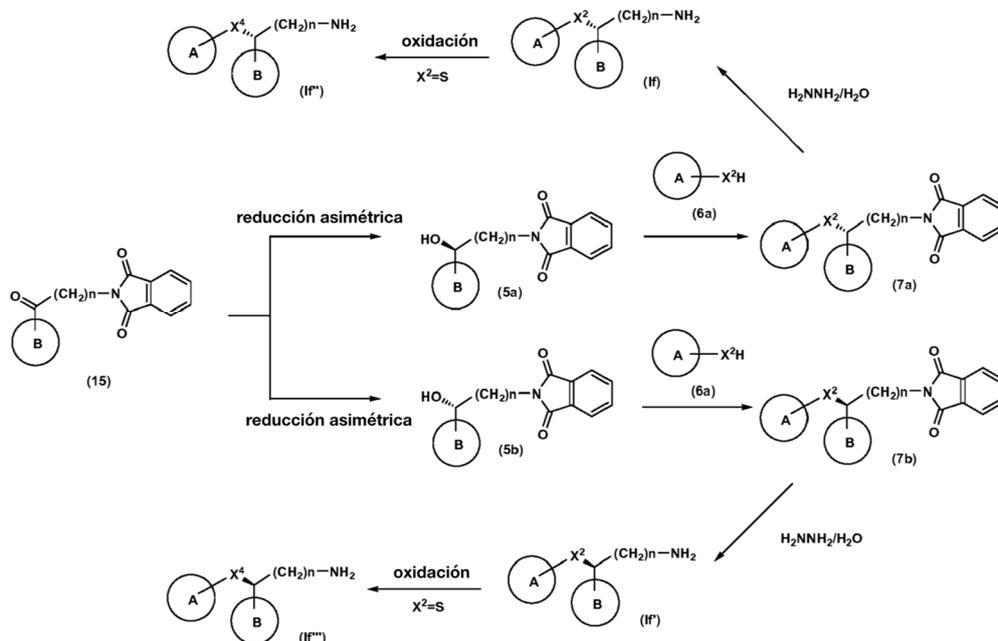
15 El compuesto (le') se puede producir por oxidación del compuesto (le), en donde X^1 es S. La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la producción del compuesto (la') a partir del compuesto (la) en el esquema de reacción 1.

El compuesto (le'), en donde X^5 es S(O) o S(O)₂, también se puede producir por oxidación del compuesto (le), en donde X^1 y X^5 son S. La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la producción del compuesto (la') a partir del compuesto (la) en el esquema de reacción 1.

20 El compuesto (1), compuesto (1'), compuesto (4a), compuesto (4b), compuesto (4c), compuesto (6a), compuesto (6b), compuesto (9) y compuesto (14), que son los compuestos de material bruto, pueden ser un producto disponible en el mercado o también se puede producir de acuerdo con el método conocido de por sí.

25 El compuesto ópticamente activo (lf) y (lf'), que son el compuesto (l) en donde X es O o S y R¹ y R² son ambos H, y el compuesto ópticamente activo (lf'') y (lf'''), que son el compuesto (l) en donde X es S(O) o S(O)₂ y R¹ y R² son ambos H, se pueden producir de acuerdo con el método mostrado en el esquema de reacción 6.

Esquema 6



en donde cada símbolo es según está definido más arriba.

El compuesto (5a) o el compuesto (5b) se pueden producir al someter el compuesto (15) a una reacción de reducción asimétrica.

30 La reacción de reducción asimétrica se lleva a cabo por reducción del compuesto (15) con un reductor asimétrico en un solvente inerte según un método conocido de por sí, o por reducción del compuesto (15) con un agente de hidrogenación en presencia de un catalizador asimétrico.

Ejemplos de reductor asimétrico para el compuesto (5a) incluyen (-)-B-clorodiisopinocanfeilborano ((-)-IPC₂BCl).

Ejemplos de reductor asimétrico para el compuesto (5b) incluyen (+)-B-clorodiisopinocanfeilborano ((+)-IPC₂BCl).

La cantidad de agente reductor asimétrico a utilizar es por lo general de 2 a 15 equivalentes, preferiblemente de 2 a 3 equivalentes, con respecto al compuesto (15).

- 5 Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de éter, tales como tetrahidrofurano (THF), éter dietílico, éter diisopropílico, éter de metilo y *tert*-butilo, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano. solventes de hidrocarburo, tales como pentano, hexano y heptano, y solventes mezcla de los mismos.

La temperatura de la reacción es por lo general de 0 °C a la temperatura ambiente, preferiblemente de 0 a 10 °C.

El tiempo de reacción es por lo general de 60 min a 24 h, preferiblemente de 60 min a 3 h.

- 10 El compuesto (7a) o el compuesto (7b) se pueden producir al hacer reaccionar el compuesto (5a) o el compuesto (5b) con el compuesto (6a) en presencia de un diéster de ácido azodicarboxílico y trifenilfosfina, en un solvente inerte, respectivamente. La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que para la producción del compuesto (7) a partir del compuesto (5) en el esquema de reacción 1.

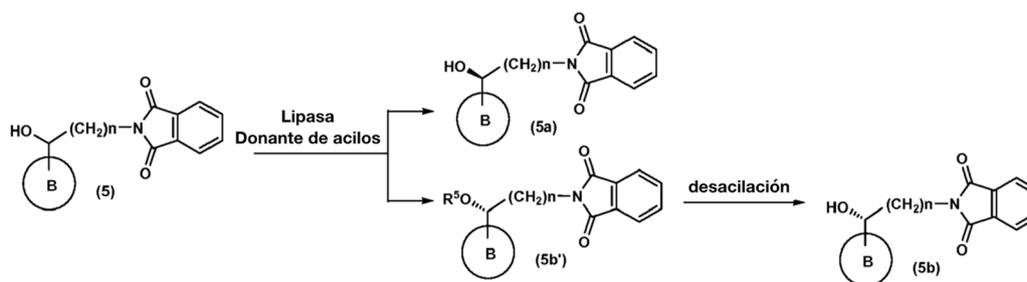
- 15 El compuesto (1f) o el compuesto (1f') se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (7a) o el compuesto (7b) con hidrazina en un solvente inerte, respectivamente. La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que para la producción del compuesto (1a) a partir del compuesto (7) en el esquema de reacción 1.

El compuesto (1f'') o el compuesto (1f''') se pueden producir por oxidación del compuesto (1f) o del compuesto (1f'), en donde X² es S, respectivamente. La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la producción del compuesto (1a') a partir del compuesto (1a) en el esquema de reacción 1.

- 20 El compuesto (15), que es un compuesto de material bruto, puede ser un producto disponible en el mercado o también se puede producir de acuerdo con el método conocido de por sí.

El compuesto (5a) y el compuesto (5b) también se pueden producir de acuerdo con el método mostrado en el esquema de reacción 7.

Esquema 7



- 25 en donde R⁵ es un grupo alcanoilo derivado del donante de acilo, y los otros símbolos son según está definido más arriba.

El compuesto (5a) y el compuesto (5b') se pueden producir al hacer reaccionar el compuesto (5) con un donante de acilo (p. ej., acetato de vinilo) en presencia de una lipasa idónea (p. ej., lipasa PS «Amano» (Amano Enzyme Inc.), en un solvente inerte.

- 30 La cantidad de donante de acilos a utilizar es por lo general de 2 a 10 equivalentes, preferiblemente de 5 a 8 equivalentes, con respecto al compuesto (5).

Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de éter, tales como tetrahidrofurano (THF), éter dietílico, éter diisopropílico, éter de metilo y *tert*-butilo, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano.

La temperatura de la reacción es por lo general de 20 a 50 °C, preferiblemente de 30 a 40 °C.

- 35 El tiempo de reacción es por lo general de 36 a 120 h, preferiblemente de 72 a 96 h.

El compuesto (5b) se puede producir por desacilación del compuesto (5b') en presencia de una base en un solvente inerte.

Ejemplos de bases incluyen bases inorgánicas, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de bario, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio e

hidrogenocarbonato de potasio. La cantidad de base a utilizar es por lo general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes, con respecto al compuesto (5b').

Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol, isobutanol y *tert*-butanol; y agua.

5 La temperatura de la reacción es por lo general de 0 a 50 °C, preferiblemente de 0 a 30 °C.

El tiempo de reacción es por lo general de 30 min a 24 h, preferiblemente de 60 min a 5 h.

En cada reacción de la síntesis del compuesto deseado y del compuesto de material bruto, cuando el compuesto de material bruto tiene un grupo amino, un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo como sustituyente, se puede introducir en esos sustituyentes un grupo protector que se suele utilizar en la química de péptidos. Al hacer retirar el grupo protector cuando sea necesario después de la reacción, se puede obtener el compuesto deseado.

10 Ejemplos de grupos protectores incluyen los descritos en « Protective Groups in Organic Synthesis », 3.ª edición, Wiley-Interscience, 1999, Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts.

Ejemplos de grupo protector de amino incluyen formilo, alquil(C₁₋₆)-carbonilo (p. ej., acetilo y propionilo), fenilcarbonilo, alquil(C₁₋₆)-oxicarbonilo (p. ej., metoxicarbonilo y etoxicarbonilo), ariloxicarbonilo (p. ej., feniloxicarbonilo), aralquil(C₇₋₁₀)-carbonilo (p. ej., benciloxicarbonilo), bencilo, benzhidrido, tritilo y ftaloilo, cada uno de los cuales tiene optativamente uno o varios sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes incluyen un átomo de halógeno (p. ej., F, Cl, Br y I), alquil(C₁₋₆)-carbonilo (p. ej., acetilo, propionilo y butilcarbonilo) y grupo nitro, y el número de los sustituyentes es de 1 a 3.

Ejemplos de grupo protector de carboxilo incluyen alquilo(C₁₋₆) (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo y *tert*-butilo), fenilo, tritilo y sililo, cada uno de los cuales tiene optativamente uno o varios sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes incluyen un átomo de halógeno (p. ej., F, Cl, Br y I), formilo, alquil(C₁₋₆)-carbonilo (p. ej., acetilo, propionilo y butilcarbonilo) y nitro, y el número de sustituyentes es de 1 a 3.

Ejemplos de grupo protector de hidroxilo incluyen alquilo(C₁₋₆) (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo y *tert*-butilo), fenilo, aralquilo(C₇₋₁₀) (p. ej., bencilo), formilo, alquil(C₁₋₆)-carbonilo (p. ej., acetilo y propionilo), ariloxicarbonilo (p. ej., feniloxicarbonilo), aralquil(C₇₋₁₀)-carbonilo (p. ej., benciloxicarbonilo), piranilo, furanilo y sililo, cada uno de los cuales tiene optativamente uno o varios sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes incluyen un átomo de halógeno (p. ej., F, Cl, Br y I), alquilo(C₁₋₆), fenilo, aralquilo(C₇₋₁₀) y nitro, y el número de los sustituyentes es de 1 a 4.

Estos grupos protectores se pueden retirar de acuerdo con el método conocido de por sí o el método descrito en « Protective Groups in Organic Synthesis », 3.ª edición, Wiley-Interscience, 1999, Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, o el método análogo a estos. En concreto, por ejemplo, se puede emplear un método por tratamiento con ácido, base, reducción, rayos ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio y acetato de paladio.

En el método mencionado más arriba, cuando el compuesto (I) se obtiene en una forma libre, se puede convertir en una sal con, por ejemplo, un ácido inorgánico (tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido bromhídrico), un ácido orgánico (tal como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido tartárico), una base inorgánica (tal como metales alcalinos, tales como sodio y potasio; metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio, aluminio y amonio) o una base orgánica (tal como trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina y N,N'-dibenciletildiamina), de acuerdo con un método convencional. Cuando el compuesto (I) se obtiene como una sal, también se puede convertir en una forma libre u otra sal de acuerdo con un método convencional.

40 En cada reacción mencionada más arriba, cuando el compuesto de material bruto puede estar en forma de una sal, el compuesto se puede utilizar como una sal. Ejemplos de sal incluyen las similares a la sal del compuesto (I).

El compuesto (I) de la presente invención obtenido mediante el método mencionado más arriba se puede aislar y purificar de acuerdo con medios de separación convencionales (p. ej., recristalización, destilación o cromatografía).

45 Cuando el compuesto (I) tiene un isómero óptico, un estereoisómero, un isómero posicional o un rotámero, estos están también englobados en el compuesto (I) y se pueden obtener como un producto único de acuerdo con el método de síntesis y el método de separación conocido de por sí (tal como la concentración, extracción de solvente, cromatografía en columna y retrocristalización). Por ejemplo, cuando el compuesto (I) tiene un isómero óptico, cada isómero óptico resuelto a partir del compuesto (I) está englobado en el compuesto (I).

El isómero óptico se puede producir de acuerdo con un método conocido de por sí. En concreto, el isómero óptico se puede obtener con el uso de un intermedio sintético ópticamente activo, o al someter el producto final racémico a la resolución óptica de acuerdo con un método convencional.

El compuesto (I) puede ser un cristal y la forma del cristal puede ser única o una mezcla de formas cristalinas, en donde ambas están englobadas en el compuesto (I). El cristal se puede producir de acuerdo con un método de cristalización conocido de por sí.

El compuesto (I) puede ser un hidrato, un no hidrato, un solvato o un no solvato.

Ya que el compuesto de la presente invención muestra poca toxicidad y se puede utilizar directamente o en forma de una composición farmacéutica al mezclarlo con, p. ej., un vehículo farmacológicamente aceptable, como un agente para la profilaxis o el tratamiento de un mamífero (p. ej., humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, vaca, caballo, cerdo, mono) con las diferentes enfermedades que se mencionan a continuación.

Ejemplos de vehículo farmacológicamente aceptable incluyen diferentes sustancias de vehículo orgánicas e inorgánicas que se utilizan convencionalmente como materiales de preparación, las cuales se añaden como excipiente, lubricante, aglutinante o disgregante para las preparaciones sólidas; como solvente, solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad y tamponante o lenitivo para la preparación líquida. Cuando sea necesario, también se pueden utilizar aditivos de preparación, tales como conservantes, antioxidantes, colorantes y edulcorantes.

Ejemplos preferibles de excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, dextrina, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa de sodio, goma arábiga, pululano, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético y metasilicato de aluminio de magnesio.

Ejemplos preferibles de lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal.

Ejemplos preferibles de aglutinante incluyen almidón pregelatinizado, sacarosa, gelatina, goma arábiga, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, sacarosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

Ejemplos preferibles de disgregante incluyen lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón de sodio, ácido silícico anhidro ligero y hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

Ejemplos preferibles de solvente incluyen agua para la inyección, solución salina fisiológica, solución de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y aceite de semilla del algodón.

Ejemplos preferibles de solubilizante incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio y acetato de sodio.

Ejemplos preferibles de agente de suspensión incluyen tensioactivos, tales como esteariltriectanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y monoestearato de glicerilo; polímeros hidrófilos, tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa; polisorbatos y aceites de ricino hidrogenados de polioxietileno.

Ejemplos preferibles de agente de isotonicidad incluyen cloruro de sodio, glicerol, D-manitol, D-sorbitol y glucosa.

Ejemplos preferibles de tamponante incluyen tampones tales como fosfatos, acetatos, carbonatos y citratos.

Ejemplos preferibles de lenitivo incluyen alcohol bencílico.

Ejemplos preferibles de conservante incluyen p-hidroxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

Ejemplos preferibles de antioxidante incluyen sulfitos y ácido ascórbico.

Ejemplos preferibles de colorante incluyen pigmentos de alquitrán comestibles e hidrosolubles (p. ej., color rojo alimentario n.ºs 2 y 3, color amarillo alimentario n.ºs 4 y 5, color azul alimentario n.ºs 1 y 2), pigmentos lacustres insolubles en agua (p. ej., sales de aluminio de los pigmentos de alquitrán comestibles e hidrosolubles mencionados más arriba) y pigmentos naturales (p. ej., β-caroteno, clorofila, óxido de hierro rojo).

Ejemplos preferibles de edulcorante incluyen sacarina sódica, glicirricinato de dipotasio, aspartamo y estevia.

Ejemplos de forma farmacéutica de la composición farmacéutica incluyen preparaciones orales tales como comprimido (que incluye comprimido con cubierta de azúcar, comprimido con cubierta pelicular, comprimido sublingual, comprimido disgregable en la boca), cápsulas (que incluyen cápsula blanda, microcápsula), gránulo, polvo, trocisco, jarabe, emulsión, suspensión y películas (p. ej., películas disgregables en la boca); y agentes parenterales tal como inyección (p. ej., inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, infusión de goteo), preparaciones externas (p. ej., preparación dérmica, ungüento), supositorio (p. ej., supositorio rectal, supositorio vaginal), gránulo, preparación nasal, preparación pulmonar (inhalante) y colirio.

Estas se pueden administrar respectivamente de manera segura por vía oral o parenteral (p. ej., administrada por vía tópica, rectal, intravenosa).

Estas preparaciones pueden ser una preparación de liberación controlada (p. ej., microcápsula de liberación sostenida), tal como una preparación de liberación inmediata y una preparación de liberación sostenida.

La composición farmacéutica se puede producir de acuerdo con un método utilizado de manera convencional en el campo de la formulación farmacéutica, por ejemplo, el método descrito en la farmacopea japonesa.

- 5 Aunque el contenido del compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica varía en función de, p. ej., la forma farmacéutica y la dosis del compuesto de la presente invención, es, por ejemplo, de 0,1 al 100% en peso.

Durante la producción de una preparación oral, el revestimiento se puede aplicar cuando sea necesario con el propósito de enmascarar el sabor, la propiedad entérica o la durabilidad.

- 10 Ejemplos de la base de revestimiento que se puede utilizar para el revestimiento incluyen una base de revestimiento de azúcar, base de revestimiento de película hidrosoluble, base de revestimiento de película entérica y base de revestimiento de película para liberación sostenida.

Como base de revestimiento de azúcar se utiliza la sacarosa. Además, se pueden utilizar en combinación una o varias clases seleccionadas de, p. ej., talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábica, pululano y cera de carnauba.

- 15 Ejemplos de base de revestimiento de película hidrosoluble incluyen polímeros de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y metilhidroxietilcelulosa; polímeros sintéticos, tales como dietilaminoacetato de polivinilacetato, copolímero E de metacrilato y aminoalquilo [Eudragit E (nombre comercial)] y polivinilpirrolidona; y polisacáridos, tales como pululano.

- 20 Ejemplos de la base de revestimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa, tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y ftalato de acetato de celulosa; polímeros acrílicos, tales como copolímero L de ácido metacrílico [Eudragit L (nombre comercial)], copolímero LD de ácido metacrílico [Eudragit L-30D55 (nombre comercial)] y copolímero S de ácido metacrílico [Eudragit S (nombre comercial)]; y sustancias que se producen de forma natural, tal como goma laca.

- 25 Ejemplos de base de revestimiento de película para liberación sostenida incluyen polímeros de celulosa, tales como etilcelulosa; y polímeros acrílicos, tales como el copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo [Eudragit RS (nombre comercial)] y la suspensión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo [Eudragit NE (nombre comercial)].

Las bases de revestimiento mencionadas más arriba se pueden utilizar después de mezclarlas con dos o más clases de las mismas en la relación adecuada. Para el revestimiento, por ejemplo, se puede utilizar un protector solar, tal como óxido de titanio y sesquióxido de hierro.

- 30 El compuesto de la presente invención muestra poca toxicidad (p. ej., toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, carcinogenicidad) y muy pocos efectos secundarios. Por lo tanto, se puede utilizar como un agente para la profilaxis o el tratamiento o un diagnóstico de diferentes enfermedades en un mamífero (p. ej., humano, bovino, caballo, perro, gato, mono, ratón, rata).

- 35 Ya que el compuesto de la presente invención tiene una excelente actividad inhibidora de LAT-1, es útil como agente para la profilaxis o el tratamiento del cáncer, en donde LAT-1 se expresa en la célula tumoral, por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, tumor de cerebro, cáncer de estómago, cáncer de esófago, cáncer de hígado, cáncer de piel, coriocarcinoma, cáncer de riñón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de lengua, cáncer metastásico o cáncer invasivo, en concreto el cáncer de páncreas o el cáncer de pulmón.

- 40 La dosis del compuesto de la presente invención varía según, p. ej., el sujeto al que se administra, la vía de administración, la enfermedad destinaria y los síntomas. Por ejemplo, cuando se administra por vía oral a un paciente adulto, su dosis es de 0,01 a 100 mg/kg de masa corporal por dosis, preferiblemente de 0,05 a 30 mg/kg de masa corporal por dosis, más preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg de masa corporal por dosis, que se administra deseablemente de una vez a 3 veces al día.

45 Ejemplos

La presente invención se explica y se ilustra con detalle a continuación al hacer referencia a los ejemplos de referencia, a los ejemplos, a los ejemplos de formulación y a los ejemplos experimentales, que no se deben considerar como limitantes de la invención.

Ejemplo 1: Síntesis de la 5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentán-1-amina

50 (1) Síntesis de la 2-(5-hidroxipentil)isoindol-1,3-diona

Se disolvió el 5-aminopentán-1-ol (1,8 g) en tetrahidrofurano (17 ml), se le añadieron carbonato de potasio (1,1 g) y 1,3-dioxoisoindol-2-carboxilato de etilo (3,9 g) mientras se enfriaba en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 10 min. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró la solución y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (5,0 g) como un líquido incoloro.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,82-7,87 (m, 2H), 7,69-7,73 (m, 2H), 3,71 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,59-1,66 (m, 2H), 1,42-1,47 (m, 2H).

(2) Síntesis del 5-(1,3-dioxindol-2-il)pentanal

10 Se disolvió la 2-(5-hidroxi)isoindol-1,3-diona (5,0 g) en cloruro de metileno (17 ml), se le añadió sulfóxido de dimetilo (2,6 g), trietilamina (3,4 g) y el complejo de piridina-trióxido de azufre (4,2 g) mientras se enfriaba en hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 50 min. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró la solución y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (4,1 g) como un líquido anaranjado pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,77 (s, 1H), 7,82-7,86 (m, 2H), 7,70-7,73 (m, 2H), 3,72 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,49-2,53 (m, 2H), 1,68-1,73 (m, 4H), 1,42-1,47 (m, 2H).

(3) Síntesis de la 2-(5-hidroxi-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona

15 Se disolvió el 5-(1,3-dioxoisoindol-2-il)pentanal (4,1 g) en tetrahidrofurano (35 ml), se le añadió gota a gota la solución de bromuro de fenilmagnesio en tetrahidrofurano a 2,0 M (8,5 ml) mientras se enfriaba en hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. A la solución de la reacción se le añadió la solución saturada acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró la solución y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto del título (1,8 g, rendimiento de tres etapas: 34,1%) como un líquido incoloro.

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,81-7,84 (m, 2H), 7,69-7,73 (m, 2H), 7,31-7,34 (m, 4H), 7,24-7,27 (m, 1H), 4,65-4,69 (m, 1H), 3,67 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,69-1,83 (m, 4H), 1,45-1,56 (m, 1H), 1,32-1,42 (m, 1H).

(4) Síntesis de la 2-(5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentil)isoindol-1,3-diona

25 Se disolvió la 2-(5-hidroxi-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona (184 mg) en tetrahidrofurano (6 ml), se le añadieron 4-(trifluorometil)fenol (176 mg), trifenilfosfina (290 mg) y la solución de azadicarboxilato de dietilo en tolueno a 2,2 M (510 μl) mientras se enfriaba en hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La solución de la reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) para dar el compuesto del título (193 mg, rendimiento: 71,6%) como un líquido incoloro.

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,82-7,84 (m, 2H), 7,70-7,73 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28-7,33 (m, 4H), 7,23-7,27 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,12 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 3,68 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,02-2,11 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,70-1,76 (m, 2H), 1,56-1,63 (m, 1H), 1,43-1,51 (m, 1H).

(5) Síntesis de la 5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentán-1-amina

35 Se disolvió la 2-(5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentil)isoindol-1,3-diona (193 mg) en etanol (4 ml), se le añadió monohidrato de hidrazina (29 μl) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La solución de la reacción se concentró a presión reducida, el sólido se retiró por filtración y el residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa (acetonitrilo (TFA al 0,05%):agua (TFA al 0,05%) = 1:9 a 9:1). Se recogieron las principales fracciones, se les añadieron la solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró la solución, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se secó para dar el compuesto del título (76 mg, rendimiento: 55,5%) como un líquido amarillento pálido.

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,29-7,35 (m, 4H), 7,24-7,28 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,13 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 2,72 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,98-2,06 (m, 1H), 1,82-1,88 (m, 1H), 1,52-1,59 (m, 3H), 1,41-1,48 (m, 1H).

45 MS (ESI) m/z: 324,4[MH⁺], C₁₈H₂₀F₃NO requiere 323,35.

Ejemplo 2: Síntesis del fumarato de 5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentán-1-amina

50 Se disolvió la 5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentán-1-amina (30 mg) en acetato de etilo (4 ml) y se le añadió una solución de ácido fumárico (11 mg) en etanol (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (23 mg, rendimiento: 54,9%) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H),

7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,42 (s, 2H), 5,43 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,92-1,97 (m, 1H), 1,77-1,83 (m, 1H), 1,56-1,63 (m, 2H), 1,47-1,53 (m, 1H), 1,35-1,41 (m, 1H).

Ejemplo 3: Síntesis de la 5-fenil-5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]pentán-1-amina

(1) Síntesis de la 2-(5-fenil-5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]pentil)isoindol-1,3-diona

5 El compuesto del título (227 mg, rendimiento: 81,1%) se obtuvo como un líquido incoloro mediante el uso de 2-(5-hidroxi-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona (177 mg), 2-cloro-4-(trifluorometil)fenol (224 mg), trifenilfosfina (301 mg) y solución de azadicarboxilato de dietilo en tolueno a 2,2 M (525 µl) de la misma manera que en la etapa (4) del ejemplo 1.

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,82-7,84 (m, 2H), 7,70-7,73 (m, 2H), 7,55 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,29-7,35 (m, 4H), 7,24-7,28 (m, 1H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,18 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 3,69 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,10-2,20 (m, 1H), 1,89-1,98 (m, 1H), 1,72-1,77 (m, 2H), 1,47-1,69 (m, 2H).

(2) Síntesis de la 5-fenil-5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]pentán-1-amina

15 El compuesto del título (15 mg, rendimiento: 8,7%) se obtuvo como un líquido amarillento mediante el uso de 2-(5-fenil-5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]pentil)isoindol-1,3-diona (227 mg) y monohidrato de hidrazina (31,8 µl) del mismo modo que en la etapa (5) del ejemplo 1.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33-7,36 (m, 4H), 7,26-7,29 (m, 2H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,19 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 2,74 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,07-2,13 (m, 1H), 1,87-1,94 (m, 1H), 1,50-1,64 (m, 4H).

MS (ESI) *m/z*: 358,3[MH⁺], C₁₈H₁₉ClF₃NO requiere 357,11.

Ejemplo 4: Síntesis de la N-metil-5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentán-1-amina

20 (1) Síntesis del N-metil-N-(5-oxopentil)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título (310 mg) se obtuvo como un líquido amarillento mediante el uso de N-metil-N-(5-hidroxipentil)carbamato de *tert*-butilo (294,9 mg), sulfóxido de dimetilo (308 mg), trietilamina (399 mg) y el complejo piridina-trióxido de azufre (625 mg) de la misma manera que en la etapa (2) del ejemplo 1.

(2) Síntesis del N-metil-N-(5-fenil-5-hidroxipentil)carbamato de *tert*-butilo

25 El compuesto del título (171 mg, rendimiento de dos etapas: 42,8%) se obtuvo como un líquido amarillento mediante el uso del N-metil-N-(5-oxopentil)carbamato de *tert*-butilo (310 mg) y la solución de bromuro de fenilmagnesio en tetrahidrofurano a 2,0 M (6,8 ml) de la misma manera que en la etapa (3) del ejemplo 1.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,33-7,35 (m, 4H), 7,26-7,29 (m, 1H), 4,65-4,69 (m, 1H), 3,12-3,28 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,80-1,85 (m, 2H), 1,48-1,56 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,35-1,48 (m, 2H).

30 (3) Síntesis del N-metil-N-(5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentil)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título (210 mg, rendimiento: 82,8%) se obtuvo como un líquido amarillento pálido mediante el uso de N-metil-N-(5-fenil-5-hidroxipentil)carbamato de *tert*-butilo (171 mg), 4-(trifluorometil)fenol (300 mg), trifenilfosfina (473 mg) y la solución de azadicarboxilato de dietilo en tolueno a 2,2 M (842 µl) de la misma manera que en la etapa (4) del ejemplo 1.

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32-7,35 (m, 4H), 7,26-7,29 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,12 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 3,10-3,18 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,82-1,88 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,35-1,58 (m, 4H).

(4) Síntesis de la N-metil-5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentán-1-amina

40 Se enfrió en hielo el N-metil-N-(5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentil)carbamato de *tert*-butilo (210 mg), se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo a 4 N (4,8 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. A la solución saturada de la reacción se le añadió la solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró la solución y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa (acetronitrilo (TFA al 0,05%): agua (TFA al 0,05%) = 1:9 a 9:1). Se recogieron las principales fracciones, se añadió a estas la solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró la solución, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se secó para dar el compuesto del título (45 mg, rendimiento: 27,9%) como un líquido pardusco pálido.

50 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30-7,35 (m, 4H), 7,24-7,28 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,13 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 2,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,02-2,05 (m, 1H), 1,84-1,88 (m, 1H), 1,43-1,58

(m, 4H).

MS (ESI) m/z : 338,3[MH⁺], C₁₉H₂₂F₃NO requiere 337,17.

Ejemplo 5: Síntesis de la N,N-dimetil-5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentán-1-amina

5 A la N-metil-5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentán-1-amina (23 mg) se le añadió una solución acuosa de formaldehído al 37% (1 ml) y ácido fórmico (499 mg), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 días. A la solución de la reacción se le añadió agua y la mezcla se secó con éter dietílico. A la capa acuosa se le añadió la solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró la solución, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se secó para dar el compuesto del título (13 mg, rendimiento: 51,9%) como un líquido amarillo.

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31-7,34 (m, 4H), 7,24-7,28 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,12 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 2,23 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,99-2,06 (m, 1H), 1,82-1,88 (m, 1H), 1,36-1,55 (m, 4H).

MS (ESI) m/z : 352,3[MH⁺], C₂₀H₂₄F₃NO requiere 351,18.

Ejemplo 6: Síntesis de la 6-fenil-6-[4-(trifluorometil)fenoxi]hexán-1-amina

15 **(1) Síntesis del N-(6-oxohexil)carbamato de *tert*-butilo**

El compuesto del título (4,7 g) se obtuvo como un líquido amarillo mediante el uso de N-(6-hidroxihexil)carbamato de *tert*-butilo (3,2 g), sulfóxido de dimetilo (3,4 g), trietilamina (4,4 g) y el complejo piridina-trióxido de azufre (7,0 g) de la misma manera que en la etapa (2) del ejemplo 1.

(2) Síntesis del N-(6-fenil-6-hidroxihexil)carbamato de *tert*-butilo

20 El compuesto del título (1,9 g, rendimiento de dos etapas: 45,1%) se obtuvo como un líquido amarillo mediante el uso de N-(6-oxohexil)carbamato de *tert*-butilo (4,7 g) y la solución de bromuro de fenilmagnesio en tetrahidrofurano a 2,0 M (73 ml) de la misma manera que en la etapa (3) del ejemplo 1.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,34-7,35 (m, 4H), 7,26-7,29 (m, 1H), 4,62-4,69 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,08-3,15 (m, 2H), 1,78-1,83 (m, 1H), 1,67-1,76 (m, 1H), 1,45-1,50 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,33-1,35 (m, 2H).

25 **(3) Síntesis del N-(6-fenil-6-[4-(trifluorometil)fenoxi]hexil)carbamato de *tert*-butilo**

El compuesto del título (313 mg, rendimiento: 76,9%) se obtuvo como un líquido amarillento pálido mediante el uso de N-(6-fenil-6-hidroxihexil)carbamato de *tert*-butilo (273 mg), 4-(trifluorometil)fenol (250 mg), trifenilfosfina (407 mg) y la solución de azadicarboxilato de dietilo en tolueno a 2,2 M (719 µl) de la misma manera que en la etapa (4) del ejemplo 1.

30 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,29-7,35 (m, 4H), 7,26-7,29 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,11 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,04-3,18 (m, 2H), 1,96-2,06 (m, 1H), 1,38-1,88 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,38-1,61 (m, 6H).

(4) Síntesis de la 6-fenil-6-[4-(trifluorometil)fenoxi]hexán-1-amina

35 El compuesto del título (69 mg, rendimiento: 40,7%) se obtuvo como un líquido amarillento pálido mediante el uso de N-(6-fenil-6-[4-(trifluorometil)fenoxi]hexil)carbamato de *tert*-butilo (210 mg) y la solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo a 4 N (4,8 ml) de la misma manera que en la etapa (4) del ejemplo 4.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33-7,35 (m, 4H), 7,24-7,32 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,12 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,81-1,87 (m, 1H), 1,34-1,51 (m, 6H).

MS (ESI) m/z : 338,3[MH⁺], C₁₉H₂₂F₃NO requiere 337,17.

40 **Ejemplo 7: Síntesis de la 6-fenil-6-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]hexán-1-amina**

(1) Síntesis del N-(6-fenil-6-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]hexil)carbamato de *tert*-butilo

45 El compuesto del título (606 mg, rendimiento: 73,9%) se obtuvo como un líquido amarillento pálido mediante el uso de N-(6-fenil-6-hidroxihexil)carbamato de *tert*-butilo (510 mg), 2-cloro-4-(trifluorometil)fenol (660 mg), trifenilfosfina (860 mg) y la solución de azadicarboxilato de dietilo en tolueno a 2,2 M (1,5 ml) de la misma manera que en la etapa (4) del ejemplo 1.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31-7,36 (m, 4H), 7,25-7,29 (m, 2H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,18 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,08-3,12 (m, 2H), 2,04-2,16 (m, 1H), 1,85-1,92 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,33-1,61 (m, 6H).

(2) Síntesis de la 6-fenil-6-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]hexán-1-amina

El compuesto del título (87 mg, rendimiento: 37,0%) se obtuvo como un líquido amarillento pálido mediante el uso de N-(6-fenil-6-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]hexil)carbamato de *tert*-butilo (300 mg) y la solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo a 4 N (3,2 ml) de la misma manera que en la etapa (4) del ejemplo 4.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 4H), 7,25-7,29 (m, 2H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,18 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 2,69 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,07-2,71 (m, 1H), 1,87-1,93 (m, 1H), 1,36-1,63 (m, 6H).

MS (ESI) m/z : 372,3[MH⁺], $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{NO}$ requiere 371,13.

Ejemplo 8: Síntesis de la N,N-dimetil-6-fenil-6-[4-(trifluorometil)fenoxi]hexán-1-amina

- 10 El compuesto del título (8 mg, rendimiento: 17,7%) se obtuvo como un líquido amarillento pálido mediante el uso de la 6-fenil-6-[4-(trifluorometil)fenoxi]hexán-1-amina (40 mg), la solución acuosa de formaldehído al 37% (2 ml) y ácido fórmico (1100 mg) de la misma manera que en el ejemplo 5.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30-7,35 (m, 4H), 7,24-7,28 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,12 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 2,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,99-2,03 (m, 1H), 1,81-1,87 (m, 1H), 1,23-1,51 (m, 6H).

- 15 MS (ESI) m/z : 366,3[MH⁺], $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}$ requiere 365,2.

Ejemplo 9: Síntesis de la N-metil-6-fenil-6-[4-(trifluorometil)fenoxi]hexán-1-amina**(1) Síntesis del N-metil-N-(6-fenil-6-[4-(trifluorometil)fenoxi]hexil)carbamato de *tert*-butilo**

- 20 El N-(6-fenil-6-[4-(trifluorometil)fenoxi]hexil)carbamato de *tert*-butilo (104 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (4,7 ml), se le añadió hidruro de sodio al 60% (27 mg) mientras se enfriaba en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se le añadió yoduro de metilo (168 mg) mientras se enfriaba en hielo y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la solución de la reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró la solución y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) para dar el compuesto del título (64 mg, rendimiento: 59,8%) como un líquido incoloro.

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30-7,35 (m, 4H), 7,24-7,28 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,11 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 3,15-3,23 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,99-2,03 (m, 1H), 1,79-1,88 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,33-1,54 (m, 6H).

(2) Síntesis de la N-metil-6-fenil-6-[4-(trifluorometil)fenoxi]hexán-1-amina

- 30 El compuesto del título (19 mg, rendimiento: 38,5%) se obtuvo como un líquido amarillento pálido mediante el uso N-metil-N-(6-fenil-6-[4-trifluorometil)fenoxi]hexil)carbamato de *tert*-butilo (64 mg) y la solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo a 4 N (1,4 ml) de la misma manera que en la etapa (4) del ejemplo 4.

- 35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30-7,35 (m, 4H), 7,24-7,28 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,12 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 2,57 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,99-2,03 (m, 1H), 1,81-1,87 (m, 1H), 1,33-1,54 (m, 6H).

MS (ESI) m/z : 352,3[MH⁺], $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}$ requiere 351,18.

Ejemplos 10-13, 16-34, 37, 38, 40 y 42-47

Los compuestos de los ejemplos 10-13, 16-34, 37, 38, 40 y 42-47 se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo 1.

- 40 **Ejemplo 48: Síntesis de la 5-(tiofén-2-il)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentán-1-amina**

(1) Síntesis de la 2-[5-hidroxi-5-(tiofén-2-il)pentil]-isoindol-1,3-diona

- 45 El 5-(1,3-dioxoisindol-2-il)pentano (13,7 g) sintetizado en la etapa (2) del ejemplo 1 se disolvió en tetrahidrofurano (160 ml), se le añadió gota a gota la solución de 2-tienil-litio en tetrahidrofurano a 1,0 M (14 ml) a este mientras se enfriaba en hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. A la solución de la reacción se le añadió la solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró la solución y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto del título (0,9 g).

(2) Síntesis de la 5-(tiofén-2-il)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentán-1-amina

El compuesto del título (70 mg) se obtuvo mediante el uso de 2-[5-hidroxi-5-(tiofén-2-il)pentil]-isoindol-1,3-diona (185 mg) de la misma manera que en las etapas (4) y (5) del ejemplo 1.

Ejemplos 50-54

5 Los compuestos de los ejemplos 50-54 se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo 48.

Ejemplo 58: Síntesis de la 5-fenil-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfanil]pentán-1-amina**(1) Síntesis de la 2-(5-fenil-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfanil]pentil)isoindol-1,3-diona**

10 La 2-(5-hidroxi-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona (1,1 g) sintetizada en la etapa (3) del ejemplo 1 se disolvió en tetrahidrofurano (35 ml), se le añadieron 4-(trifluorometil)tiofenol (1,1 g), trifenilfosfina (1,5 g) y la solución de azadicarboxilato de dietilo en tolueno a 2,2 M (2,7 ml) mientras se enfriaba en hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h y a continuación durante una noche a temperatura ambiente. La solución de la reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) para dar el compuesto del título (636 mg).

(2) Síntesis de la 5-fenil-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfanil]pentán-1-amina

15 El compuesto del título (41 mg) se obtuvo mediante el uso de la 2-(5-fenil-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfanil]pentil)isoindol-1,3-diona (228 mg) de la misma manera que en la etapa (5) del ejemplo 1.

Ejemplo 59: Síntesis de la 5-fenil-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]pentán-1-amina

20 La 5-fenil-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfanil]pentán-1-amina (84 mg) se disolvió en diclorometano (2,5 ml), se le añadió el ácido m-cloroperbenzoico (193 mg) mientras se enfriaba en hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La solución de la reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa (acetonitrilo (TFA al 0,05%):agua (TFA al 0,05%) = 1: 9 a 9:1). Se recogieron las principales fracciones, se les añadió la solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró la solución, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se secó para dar el compuesto del título (24 mg).

Ejemplo 60: Síntesis de la 5-fenil-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfanil]pentán-1-amina

25 La 5-fenil-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfanil]pentán-1-amina (85 mg) se disolvió en metanol (10 ml), se le añadió el peryodato de sodio (320 mg) mientras se enfriaba en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de la reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa (acetonitrilo (TFA al 0,05%):agua (TFA al 0,05%) = 1:9 a 9:1). Se recogieron las principales fracciones, se les añadió la solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró la solución, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se secó para dar el compuesto del título (20 mg).

Ejemplo 62: Síntesis de la 2-[[2-fenil-2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil]sulfanil]etanamina**(1) Síntesis de la 2-[[2-[(2-hidroxietil)sulfanil]etil]isoindol-1,3-diona**

35 El compuesto del título (13,9 g) se obtuvo como un líquido amarillo mediante el uso de 2-[(2-aminoetil)sulfanil]etanol (5,3 g), carbonato de potasio (3,0 g) y 1,3-dioxoisoindol-2-carboxilato de etilo (9,6 g) de la misma manera que en la etapa (1) del ejemplo 1.

(2) Síntesis del [[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)etil]sulfanil]acetaldehído

40 El compuesto del título (7,5 mg) se obtuvo como un sólido blanco mediante el uso de 2-[[2-[(2-hidroxietil)sulfanil]etil]isoindol-1,3-diona (13,9 g), sulfóxido de dimetilo (6,8 g), trietilamina (8,8 g) y el complejo piridina-trióxido de azufre (10,4 g) de la misma manera que en la etapa (2) del ejemplo 1.

(3) Síntesis de la 2-[[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)sulfanil]etil]isoindol-1,3-diona

45 El compuesto del título (405 mg) se obtuvo como un líquido amarillento pálido mediante el uso de [[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)etil]sulfanil]acetaldehído (974 mg) y la solución de bromuro de fenilmagnesio en tetrahidrofurano a 2,0 M (2,0 ml) de la misma manera que en la etapa (3) del ejemplo 1.

(4) Síntesis de la 2-[[2-[[2-fenil-2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil]sulfanil]etil]isoindol-1,3-diona

El compuesto del título (199 mg) se obtuvo como un líquido amarillento pálido mediante el uso de 2-[[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)sulfanil]etil]isoindol-1,3-diona (405 mg), 4-(trifluorometil)fenol (305 mg), trifenilfosfina (462 mg) y la solución de azadicarboxilato de dietilo en tolueno a 2,2 M (844 µl) de la misma manera que en la etapa (4) del ejemplo 1.

(5) Síntesis de la 2-([2-fenil-2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil]sulfanil)etanamina

El compuesto del título (21 mg) se obtuvo como un líquido incoloro mediante el uso de 2-[2-([2-fenil-2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil]sulfanil)etil]isoindol-1,3-diona (199 mg) y monohidrato de hidrazina (26 µl) de la misma manera que en la etapa (5) del ejemplo 1.

5 Ejemplo 63: Síntesis de la 2-([2-fenil-2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etoxi]etanamina**(1) Síntesis de la 2-[2-(2-hidroxietoxi)etil]isoindol-1,3-diona**

El compuesto del título (8,0 g) se obtuvo mediante el uso de 2-(2-aminoetoxi)etanol (5,0 g), carbonato de potasio (3,3 g) y 1,3-dioxoisindol-2-carboxilato de etilo (10,4 g) de la misma manera que en la etapa (1) del ejemplo 1.

(2) Síntesis del [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)etoxi]acetaldehído

10 El compuesto del título (1,8 mg) se obtuvo mediante el uso de 2-[2-(2-hidroxietoxi)etil]isoindol-1,3-diona (3,0 g), sulfóxido de dimetilo (2,0 g), trietilamina (2,5 g) y el complejo piridina-trióxido de azufre (3,3 g) de la misma manera que en la etapa (2) del ejemplo 1.

(3) Síntesis de la 2-[2-(2-hidroxi-2-feniletoxi)etil]isoindol-1,3-diona

15 El compuesto del título (694 mg) se obtuvo mediante el uso de [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)etoxi]acetaldehído (1,8 g) y la solución de bromuro de fenilmagnesio en tetrahidrofurano a 2,0 M (3,9 ml) de la misma manera que en la etapa (3) del ejemplo 1.

(4) Síntesis de la 2-[2-([2-fenil-2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etoxi]etil]isoindol-1,3-diona

20 El compuesto del título (284 mg) se obtuvo mediante el uso de 2-[2-(2-hidroxi-2-feniletoxi)etil]isoindol-1,3-diona (267 mg), 4-(trifluorometil)fenol (253 mg), trifenilfosfina (369 mg) y la solución de azadicarboxilato de dietilo en tolueno a 2,2 M (675 µl) de la misma manera que en la etapa (4) del ejemplo 1.

(5) Síntesis de la 2-([2-fenil-2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etoxi]etanamina

El compuesto del título (144 mg) se obtuvo mediante el uso de 2-(2-[2-fenil-2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etoxi]etil)isoindol-1,3-diona (279 mg) y monohidrato de hidrazina (56 µl) de la misma manera que en la etapa (5) del ejemplo 1.

Ejemplo 66: Síntesis del fumarato de (R)-5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentán-1-amina

25 **(1) Síntesis de las (S)-2-(5-hidroxi-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona y (R)-2-(5-acetoxi-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona**

30 La 2-(5-hidroxi-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona (2,2 g) obtenida en la etapa (3) del ejemplo 1 se disolvió en éter diisopropílico (70 ml), se le añadieron acetato de vinilo (3,95 ml) y la lipasa PS-IM (Amano, 2,2 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, y a continuación a 35 °C durante 3 días. Se filtró la solución de la reacción y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 a 1:1) para dar la (S)-2-(5-hidroxi-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona (0,9 g) como un sólido blanco y la (R)-2-(5-acetoxi-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona (1,5 g) como un líquido incoloro, respectivamente.

(Medición de la pureza óptica)

35 La pureza óptica se confirmó tal y como viene a continuación. La (S)-2-(5-hidroxi-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona se hizo reaccionar con anhídrido acético en piridina para dar la (S)-2-(5-acetoxi-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona, y se confirmó la pureza óptica de este compuesto por análisis en columna quiral bajo la siguiente condición de análisis.

<Resultado del análisis>

Pureza óptica de la (R)-2-(5-acetoxi-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona: 93% ee, tiempo de retención: 12,0 min

Pureza óptica de la (S)-2-(5-acetoxi-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona: 93% ee, tiempo de retención: 15,2 min

40 <Condición de análisis en la columna quiral>

columna: Chiralcel (marca comercial registrada) OJ-H (Daicel, 4,6 × 150 mm)

longitud de onda para las mediciones: 230 nm

velocidad de flujo: 1,0 ml/min

temperatura: 40 °C

45 fase móvil: n-hexano/IPA = 8/2

(2) Síntesis de la (R)-2-(5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentil)isoindol-1,3-diona

La (S)-2-(5-hidroxi-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona (480,5 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), se le añadieron 4-(trifluorometil)fenol (392,2 mg) y trifenilfosfina (618,8 mg) mientras se enfriaba en hielo, y se agitó la mezcla resultante. La solución de azodicarboxilato de dietilo en tolueno a 2,2 M (1,1 ml) se añadió gota a gota a esta y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:1) para dar el compuesto del título (573,0 mg) como un líquido incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,83-7,84 (m, 2H), 7,70-7,72 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23-7,33 (m, 5H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,12 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 3,68 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,01-2,10 (m, 1H), 1,85-1,94 (m, 1H), 1,70-1,76 (m, 2H), 1,43-1,66 (m, 2H).

(3) Síntesis de la (R)-5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentán-1-amina

La (R)-2-(5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentil)isoindol-1,3-diona (563,0 mg) se disolvió en etanol (12 ml), se le añadió monohidrato de hidrazina (154,0 µl) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3,5 h. El sólido se retiró por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 → hexano:acetato de etilo:metanol = 3:1:0,1) para dar el compuesto del título (354,7 mg) como un líquido incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,26-7,35 (m, 5H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,12 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 2,76 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,99-2,07 (m, 1H), 1,82-1,89 (m, 1H), 1,54-1,60 (m, 3H), 1,42-1,50 (m, 1H).

MS (ESI) *m/z*: 324,1[MH⁺], C₁₈H₂₀F₃NO requiere 323,35.

(4) Síntesis del fumarato de (R)-5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentán-1-amina

La (R)-5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentán-1-amina (354,7 mg) se disolvió en etanol (10 ml), se le añadió ácido fumárico (115,8 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se filtró la solución de la reacción y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (273,3 mg) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 7,55 (J = 8,8 Hz, 2H), 7,33-7,41 (m, 4H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,42 (s, 2H), 5,43 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,91-1,96 (m, 1H), 1,76-1,85 (m, 1H), 1,56-1,63 (m, 2H), 1,46-1,53 (m, 1H), 1,34-1,42 (m, 1H).

MS (ESI) *m/z*: 324,4[MH⁺], C₁₈H₂₀F₃NO requiere 323,35.

Ejemplo 67: Síntesis del fumarato de (S)-5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentán-1-amina**(1) Síntesis de la (R)-2-(5-hidroxi-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona**

La (R)-2-(5-acetoxi-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona (1,5 g) obtenida en la etapa (1) del ejemplo 66 se disolvió en metanol (40 ml), se le añadió carbonato de potasio (1,2 g) mientras se enfriaba en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró la solución y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,2 g) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,83-7,84 (m, 2H), 7,70-7,71 (m, 2H), 7,26-7,33 (m, 5H), 4,66-4,69 (m, 1H), 3,67 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,68-1,84 (m, 4H), 1,45-1,53 (m, 1H), 1,32-1,45 (m, 1H).

(2) Síntesis de la (S)-2-(5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentil)isoindol-1,3-diona

La (R)-2-(5-hidroxi-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona (300,1 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), se le añadieron 4-(trifluorometil)fenol (240,5 mg) y trifenilfosfina (385,9 mg) mientras se enfriaba en hielo y se agitó la mezcla resultante. La solución de azodicarboxilato de dietilo en tolueno a 2,2 M (682 µl) se añadió gota a gota a esta y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:1) para dar el compuesto del título (396,5 mg) como un líquido incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,81-7,84 (m, 2H), 7,69-7,73 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23-7,31 (m, 5H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,12 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 3,68 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,03-2,09 (m, 1H), 1,85-1,94 (m, 1H), 1,70-1,76 (m, 2H), 1,54-1,63 (m, 1H), 1,43-1,53 (m, 1H).

(3) Síntesis de la (S)-5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentán-1-amina

La (S)-2-(5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentil)isoindol-1,3-diona (382,7 mg) se disolvió en etanol (8,5 ml), se le

añadió monohidrato de hidrazina (104,8 µl) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2,5 h. El sólido se retiró por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 → hexano:acetato de etilo:metanol = 3:1:0,1) para dar el compuesto del título (237,1 mg) como un líquido incoloro.

5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24-7,35 (m, 5H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,12 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 2,74 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,99-2,06 (m, 1H), 1,82-1,89 (m, 1H), 1,53-1,56 (m, 3H), 1,45-1,50 (m, 1H).

MS (ESI) *m/z*: 324,1[MH⁺], C₁₈H₂₀F₃NO requiere 323,35.

(4) Síntesis del fumarato de (S)-5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentán-1-amina

10 La (S)-5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentán-1-amina (237,1 mg) se disolvió en etanol (7 ml), se le añadió ácido fumárico (79,8 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se filtró la solución de la reacción y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (163,5 mg) como un sólido blanco.

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,33-7,41 (m, 4H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,39 (s, 2H), 5,43 (dd, J = 8,0, 5,6 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,91-1,96 (m, 1H), 1,78-1,85 (m, 1H), 1,46-1,62 (m, 3H), 1,34-1,42 (m, 1H).

MS (ESI) *m/z*: 324,1[MH⁺], C₁₈H₂₀F₃NO requiere 323,35.

Ejemplo 68: Síntesis del fumarato de (R)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi]-5-fenilpentán-1-amina

20 El compuesto del ejemplo 68 se obtuvo mediante el uso de la (S)-2-(5-hidroxi-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona obtenida en la etapa (1) del ejemplo 66 y del 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenol en vez del 4-(trifluorometil)fenol de la misma manera que en la etapa (2) del ejemplo 66, y a continuación de la misma manera que en las etapas (3) y (4) del ejemplo 66.

Ejemplo 69: Síntesis del fumarato de (S)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi]-5-fenilpentán-1-amina

25 El compuesto del ejemplo 69 se obtuvo mediante el uso de la (R)-2-(5-hidroxi-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona obtenida en la etapa (1) del ejemplo 67 y del 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenol en vez del 4-(trifluorometil)fenol de la misma manera que en la etapa (2) del ejemplo 67, y a continuación de la misma manera que en las etapas (3) y (4) del ejemplo 67.

Ejemplo 70: Síntesis del fumarato de (R)-5-fenil-5-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]pentán-1-amina

(1) Síntesis de la 5-cloro-1-fenilpentán-1-ona

30 Se disolvió el cloruro de aluminio (141,9 g) en cloruro de metileno (480 ml), se le añadió cloruro de 5-cloropentanoilo (150,2 g) gota a gota mientras se enfriaba en hielo, y la mezcla se agitó durante 10 min. Se le añadió una solución de benceno (83,1 g) en diclorometano (120 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución de la reacción se añadió gota a gota a una mezcla de ácido clorhídrico al 36% (90 g) y hielo (200 g), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró la solución y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (184,0 g) como un sólido amarillento pálido.

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,95-7,97 (m, 2H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 3,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,85-1,96 (m, 4H).

(2) Síntesis de la 2-(5-oxo-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona

40 Se disolvió la 5-cloro-1-fenilpentán-1-ona (184,0 g) en N,N-dimetilformamida (920 ml), se le añadieron ftalimida (151,4 g) y carbonato de potasio (258,6 g), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. Se dejó enfriar la solución de la reacción, se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró la solución y el filtrado se concentró a presión reducida. A la sustancia bruta obtenida (284 g) se le añadió éter diisopropílico (2 840 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con éter diisopropílico y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (193,0 g) como un sólido amarillento pálido.

45 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,94-7,96 (m, 2H), 7,83-7,86 (m, 2H), 7,70-7,73 (m, 2H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 2H), 3,75-3,77 (m, 2H), 3,04-3,07 (m, 2H), 1,79-1,82 (m, 4H).

(3) Síntesis de la (S)-2-(5-hidroxi-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona

50 La 2-(5-oxo-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona (50,2 g) se disolvió en tetrahidrofurano (500 ml), se le añadió (-)-B-diisopinocanfeilcloroborano (solución en heptano a 1,7 M) (200 ml) gota a gota durante 40 min mientras se enfriaba en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La solución de la reacción se enfrió en hielo, se le

añadió metanol (100 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 → 2:1). El producto objetivo obtenido se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se le añadió hexano (300 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo:hexano (1:3) y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (28,2 g) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,82-7,85 (m, 2H), 7,70-7,73 (m, 2H), 7,25-7,34 (m, 5H), 4,65-4,70 (m, 1H), 3,67 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,68-1,90 (m, 4H), 1,48-1,58 (m, 1H), 1,36-1,44 (m, 1H).

[α]₂₅^D -16,3° (c 0,86, CHCl₃)

(Medición de la pureza óptica)

La pureza óptica del compuesto del título se confirmó tal y como se describe a continuación. El compuesto del título se hizo reaccionar con anhídrido acético en piridina para dar la (S)-2-(5-acetoxi-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona, y la pureza óptica de este compuesto se confirmó como el 98% ee mediante el análisis en columna quiral en condiciones similares a las de la etapa (1) del ejemplo 66.

(4) Síntesis de la (R)-2-(5-fenil-5-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]pentil)isoindol-1,3-diona

La (S)-2-(5-hidroxi-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona (27,3 g) se disolvió en tolueno (880 ml), se le añadieron 4-(trifluorometoxi)fenol (22,4 g) y trifetilfosfina (34,9 g) mientras se enfriaba en hielo, y se agitó la mezcla. Se le añadió gota a gota la solución de azodicarboxilato de diisopropilo en tolueno a 1,9 M (71 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) para dar el compuesto del título (34,1 g) como un líquido incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,81-7,84 (m, 2H), 7,69-7,73 (m, 2H), 7,23-7,39 (m, 5H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,77-6,80 (m, 2H), 5,02 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 3,66 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,98-2,07 (m, 1H), 1,83-1,91 (m, 1H), 1,71-1,75 (m, 2H), 1,43-1,69 (m, 2H).

(5) Síntesis de la (R)-5-fenil-5-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]pentán-1-amina

La (R)-2-(5-fenil-5-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]pentil)isoindol-1,3-diona (34,1 g) se disolvió en etanol (600 ml), se le añadió monohidrato de hidrazina (6,8 ml) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 4 h. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se le añadieron acetato de etilo (500 ml) y hexano (500 ml), y la mezcla se lavó sucesivamente con la solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, ácido clorhídrico a 0,005 M, la solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró la solución, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 → hexano:acetato de etilo:metanol = 3:1:0,1) para dar el compuesto del título (22,4 g) como un líquido incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,24-7,36 (m, 5H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,79-6,82 (m, 2H), 5,03 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 2,69 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,97-2,03 (m, 1H), 1,81-1,86 (m, 1H), 1,48-1,51 (m, 4H).

MS (ESI) *m/z*: 340,1[MH⁺], C₁₈H₂₀F₃NO₂ requiere 339,14.

(6) Síntesis del fumarato de (R)-5-fenil-5-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]pentán-1-amina

La (R)-5-fenil-5-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]pentán-1-amina (19,3 g) se disolvió en etanol (1 150 ml), se le añadió ácido fumárico (6,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se filtró la solución de la reacción y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo:hexano = 1:1 (500 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo:hexano (1:1) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (21,3 g) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 7,32-7,41 (m, 4H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,94-6,98 (m, 2H), 6,43 (s, 2H), 5,31,(dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,88-1,93 (m, 1H), 1,74-1,80 (m, 1H), 1,56-1,63 (m, 2H), 1,47-1,56 (m, 1H), 1,33-1,42 (m, 1H).

MS (ESI) *m/z*: 340,1[MH⁺], C₁₈H₂₀F₃NO₂ requiere 339,14.

Ejemplo 71: Síntesis del fumarato de (S)-5-fenil-5-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]pentán-1-amina

El compuesto del ejemplo 71 se obtuvo mediante el uso de la (R)-2-(5-hidroxi-5-fenilpentil)isoindol-1,3-diona obtenida en la etapa (1) del ejemplo 67 y del 4-(trifluorometoxi)fenol en vez del 4-(trifluorometil)fenol de la misma manera que en la etapa (2) del ejemplo 67, y a continuación de la misma manera que en las etapas (3) y (4) del ejemplo 67.

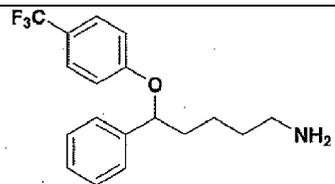
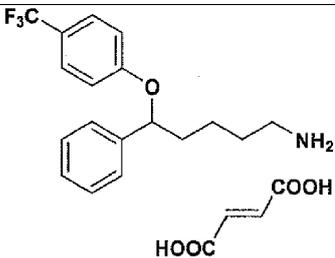
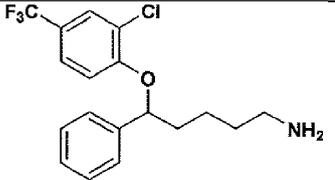
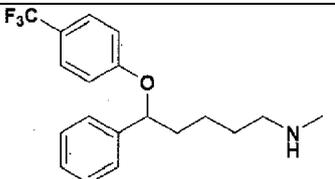
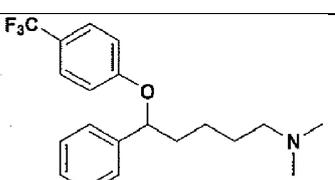
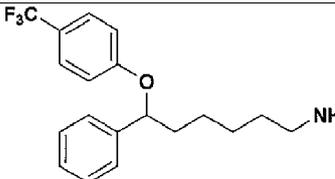
50

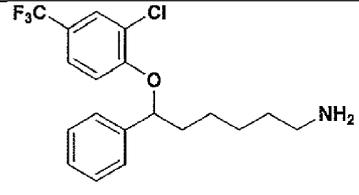
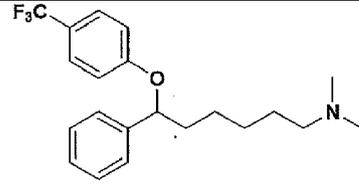
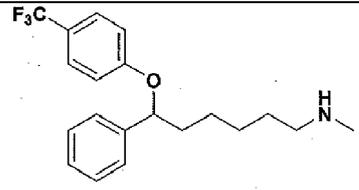
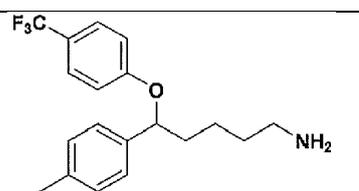
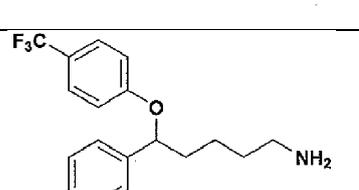
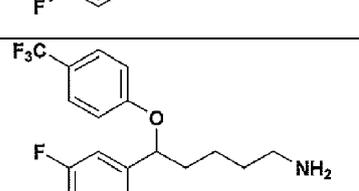
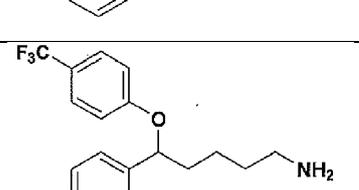
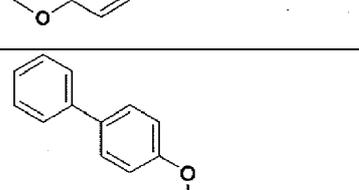
Ejemplos 72 y 73

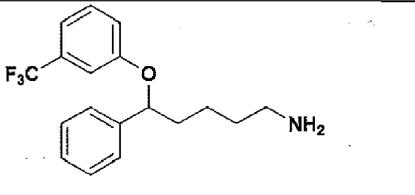
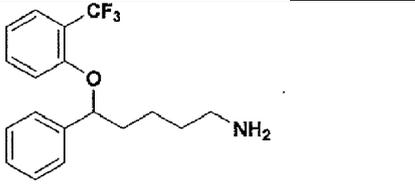
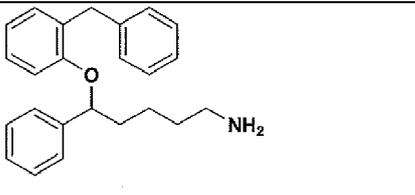
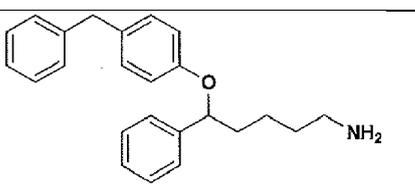
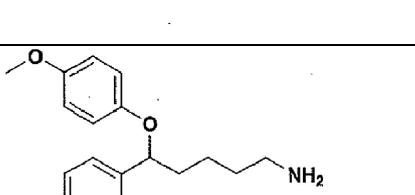
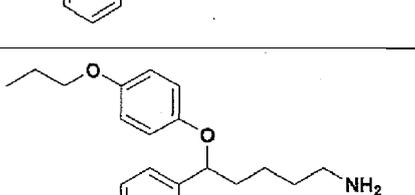
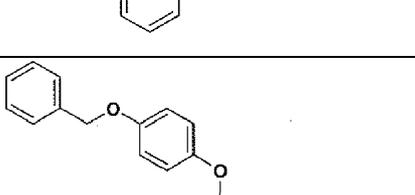
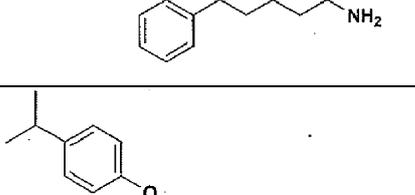
Los compuestos de los ejemplos 72 y 73 se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo 1.

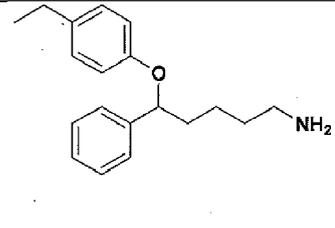
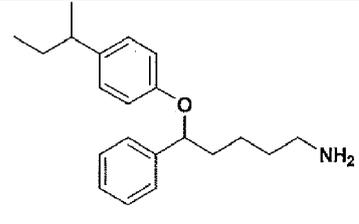
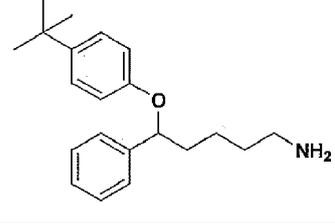
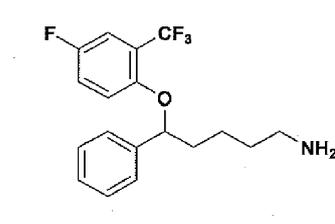
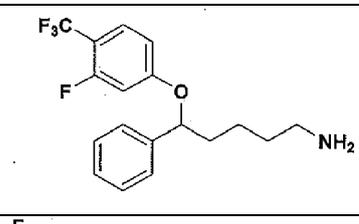
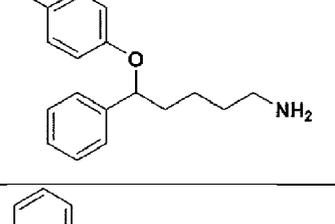
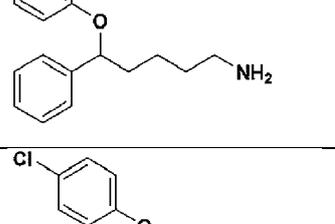
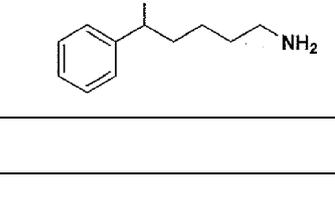
Las fórmulas estructurales y los datos de RMN y MS de los compuestos de los ejemplos se muestran en la tabla 1.

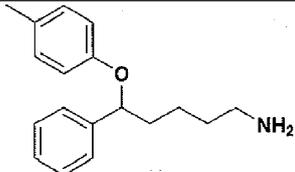
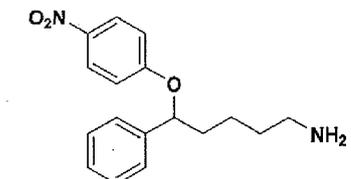
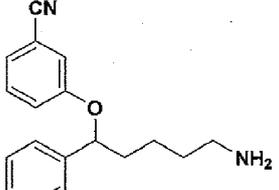
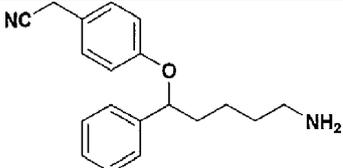
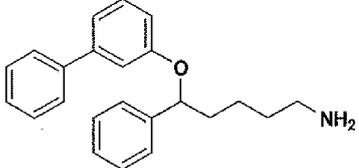
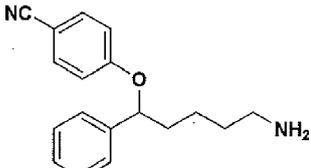
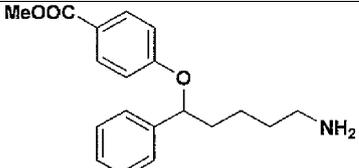
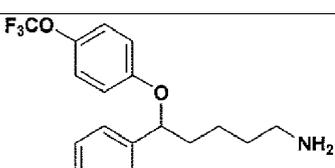
Tabla 1

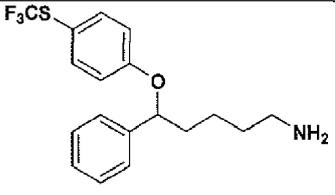
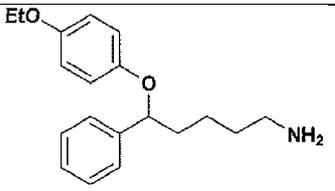
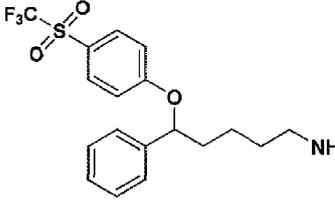
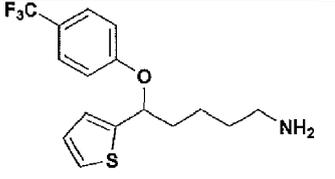
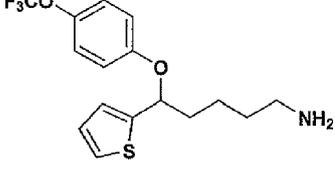
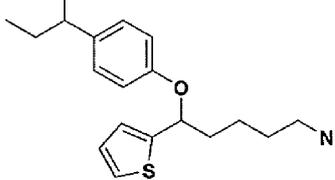
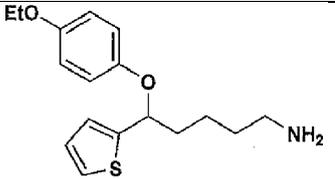
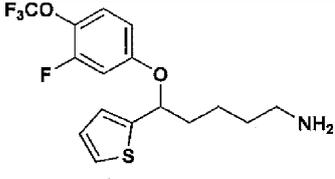
Ej.	Fórmula estructural	RMN MS
1		(CDCl ₃) δ: 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,29-7,35 (m, 4H), 7,24-7,28 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,13 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 2,72 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,98-2,06 (m, 1H), 1,82-1,88 (m, 1H), 1,52-1,59 (m, 3H), 1,41-1,48 (m, 1H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 324,4[MH ⁺], C ₁₈ H ₂₀ F ₃ NO requiere 323,35.
2		(DMSO-d ₆) δ: 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,42 (s, 2H), 5,43 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,92-1,97 (m, 1H), 1,77-1,83 (m, 1H), 1,56-1,63 (m, 2H), 1,47-1,53 (m, 1H), 1,35-1,41 (m, 1H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 324,4[MH ⁺], C ₁₈ H ₂₀ F ₃ NO requiere 323,35.
3		(CDCl ₃) δ: 7,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31-7,36 (m, 4H), 7,26-7,29 (m, 2H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,19 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 2,74 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,07-2,13 (m, 1H), 1,87-1,94 (m, 1H), 1,46-1,64 (m, 4H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 358,3[MH ⁺], C ₁₈ H ₁₉ ClF ₃ NO requiere 357,11.
4		(CDCl ₃) δ: 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30-7,35 (m, 4H), 7,24-7,28 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,13 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 2,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,02-2,05 (m, 1H), 1,84-1,88 (m, 1H), 1,43-1,58 (m, 4H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 338,3[MH ⁺], C ₁₉ H ₂₂ F ₃ NO requiere 337,17.
Ej.	Fórmula estructural	RMN (CDCl ₃) MS
5		δ: 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31-7,34 (m, 4H), 7,24-7,28 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,12 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 2,23 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,99-2,06 (m, 1H), 1,82-1,88 (m, 1H), 1,36-1,55 (m, 4H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 352,3[MH ⁺], C ₂₀ H ₂₄ F ₃ NO requiere 351,18.
6		δ: 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33-7,35 (m, 4H), 7,24-7,32 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,12 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,81-1,87 (m, 1H), 1,34-1,51 (m, 6H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 338,3[MH ⁺], C ₁₉ H ₂₂ F ₃ NO requiere 337,17.
7		δ: 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 4H), 7,25-7,29 (m, 2H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,18 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 2,69 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,07-2,11 (m, 1H), 1,87-1,93 (m, 1H), 1,36-1,63 (m, 6H).

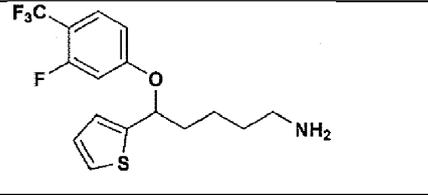
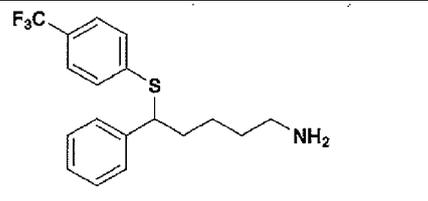
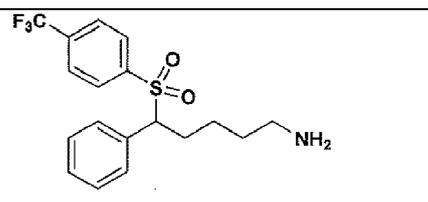
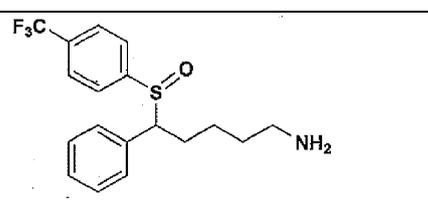
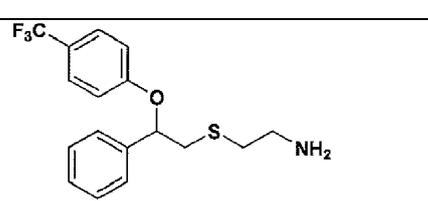
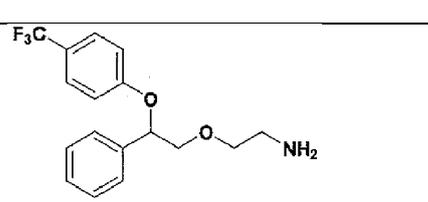
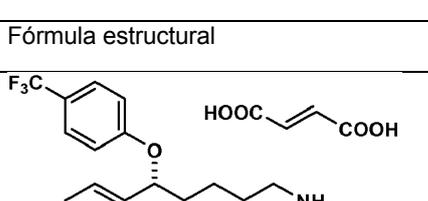
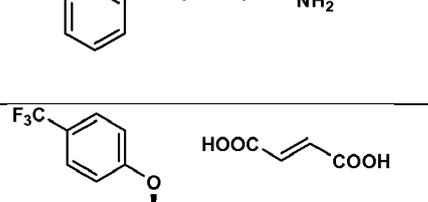
		MS (ESI) m/z: 372,3[MH+], C ₁₉ H ₂₁ ClF ₃ NO requiere 371,13.
8		δ: 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30-7,35 (m, 4H), 7,24-7,28 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,12 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 2,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,99-2,03 (m, 1H), 1,81-1,87 (m, 1H), 1,23-1,51 (m, 6H). MS (ESI) m/z: 366,3[MH+], C ₂₁ H ₂₆ F ₃ NO requiere 365,2.
9		δ: 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30-7,35 (m, 4H), 7,24-7,28 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,12 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 2,57 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,99-2,03 (m, 1H), 1,81-1,87 (m, 1H), 1,33-1,54 (m, 6H). MS (ESI) m/z: 352,3[MH+], C ₂₀ H ₂₄ F ₃ NO requiere 351,18.
10		δ: 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,09 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 2,81 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,96-2,03 (m, 1H), 1,80-1,87 (m, 1H), 1,45-1,65 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 338,3[MH+], C ₁₉ H ₂₂ F ₃ NO requiere 337,17.
11		δ: 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,00-7,04 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,12 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 2,79 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,96-2,04 (m, 1H), 1,79-1,87 (m, 1H), 1,42-1,64 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 342,2[MH+], C ₁₈ H ₁₉ F ₄ NO requiere 341,14.
12		δ: 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01-7,04 (m, 1H), 6,93-6,98 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,12 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 2,76 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,97-2,01 (m, 1H), 1,83-1,87 (m, 1H), 1,43-1,57 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 342,2[MH+], C ₁₈ H ₁₉ F ₄ NO requiere 341,14.
13		δ: 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,22-7,24 (m, 2H), 6,85-6,89 (m, 4H), 5,08 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,72 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,97-2,06 (m, 1H), 1,79-1,85 (m, 1H), 1,36-1,54 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 354,2[MH+], C ₁₉ H ₂₂ F ₃ NO ₂ requiere 353,16.
16		δ: 7,47-7,49 (m, 2H), 7,32-7,42 (m, 8H), 7,25-7,29 (m, 2H), 6,89-6,92 (m, 2H), 5,13 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 2,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,02-2,08 (m, 1H), 1,83-1,89 (m, 1H), 1,42-1,58 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 332,3[MH+], C ₂₃ H ₂₅ NO requiere 331,19.
17		δ: 7,33-7,35 (m, 4H), 7,19-7,29 (m, 2H), 7,11-7,14 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 2,68 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,99-2,08 (m, 1H), 1,81-1,89 (m, 1H), 1,49-1,59 (m, 4H).

		MS (ESI) m/z: 324,1[MH+], C ₁₈ H ₂₀ F ₃ NO requiere 323,15.
18		δ : 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30-7,34 (m, 5H), 7,24-7,27 (m, 1H), 6,89 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,20 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 2,68 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,00-2,09 (m, 1H), 1,83-1,91 (m, 1H), 1,41-1,61 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 324,1[MH+], C ₁₈ H ₂₀ F ₃ NO requiere 323,15.
19		δ : 7,17-7,30 (m, 8H), 7,09-7,12 (m, 3H), 6,99 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,69 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,89-1,98 (m, 1H), 1,72-1,79 (m, 1H), 1,50-1,55 (m, 2H), 1,24-1,45 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 346,3[MH+], C ₂₄ H ₂₇ NO requiere 345,21.
20		δ : 7,20-7,30 (m, 7H), 7,11-7,17 (m, 3H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,01 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,79 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,92-1,99 (m, 1H), 1,77-1,84 (m, 1H), 1,55-1,63 (m, 3H), 1,37-1,46 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 346,3[MH+], C ₂₄ H ₂₇ NO requiere 345,21.
21		δ : 7,29-7,33 (m, 4H), 7,23-7,27 (m, 1H), 6,70-6,77 (m, 4H), 4,98 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,68 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,97-2,00 (m, 1H), 1,79-1,84 (m, 1H), 1,42-1,58 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 286,3[MH+], C ₁₈ H ₂₃ NO ₂ requiere 285,17.
22		δ : 7,22-7,31 (m, 5H), 6,69-6,75 (m, 4H), 4,96 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 3,79 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,94-2,00 (m, 1H), 1,69-1,84 (m, 3H), 1,55-1,65 (m, 3H), 1,43-1,50 (m, 1H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 314,3[MH+], C ₂₀ H ₂₇ NO ₂ requiere 313,2.
23		δ : 7,24-7,40 (m, 10H), 6,74-6,80 (m, 4H), 4,94-4,99 (m, 3H), 2,70 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,92-1,98 (m, 1H), 1,77-1,83 (m, 1H), 1,44-1,57 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 362,3[MH+], C ₂₄ H ₂₇ NO ₂ requiere 361,20.
24		δ : 7,24-7,36 (m, 5H), 7,03 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 2H), 6,75-6,78 (m, 2H), 5,04 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 2,74-2,84 (m, 1H), 2,68 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 1,93-2,03 (m, 1H), 1,74-1,83 (m, 1H), 1,41-1,58 (m, 4H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS (ESI) m/z: 298,3[MH+], C ₂₀ H ₂₇ NO requiere 297,21.
25		δ : 7,21-7,35 (m, 5H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,75 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 5,04 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 2,72 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,53 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,97-2,00 (m, 1H), 1,80-1,84 (m, 1H), 1,43-1,60

		(m, 4H), 1,15 (t, J = 6,8 Hz, 6H). MS (ESI) m/z: 284,3[MH+], C ₁₉ H ₂₅ NO requiere 283,19.
26		δ : 7,23-7,35 (m, 5H), 6,97(d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,75 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 5,03 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 2,72 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,46-2,49 (m, 1H), 1,92-1,99 (m, 1H), 1,79-1,83 (m, 1H), 1,43-1,56 (m, 6H), 1,14 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 3H), 0,77 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 312,3[MH+], C ₂₁ H ₂₉ NO requiere 311,22.
27		δ : 7,24-7,36 (m, 5H), 7,18 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 6,76 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 2H), 5,04 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 2,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,75-1,99 (m, 2H), 1,40-1,59 (m, 4H), 1,24 (s, 9H). MS (ESI) m/z: 312,3[MH+], C ₂₁ H ₂₉ NO requiere 311,22.
28		δ : 7,24-7,35 (m, 6H), 6,93-6,98 (m, 1H), 6,65-6,68 (m, 1H), 5,13 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,00-2,08 (m, 1H), 1,84-1,89 (m, 1H), 1,43-1,59 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 342,3[MH+], C ₁₈ H ₁₉ F ₄ NO requiere 341,14.
29		δ : 7,26-7,39 (m, 6H), 6,61-6,67 (m, 2H), 5,10 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 2,69 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,97-2,08 (m, 1H), 1,80-1,89 (m, 1H), 1,34-1,58 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 342,2[MH+], C ₁₈ H ₁₉ F ₄ NO requiere 341,14.
30		δ : 7,26-7,32 (m, 5H), 6,83-6,87 (m, 2H), 6,74-6,77 (m, 2H), 4,99 (dd, J = 7,2, 5,6 Hz, 1H), 2,67-2,70 (m, 2H), 1,92-2,08 (m, 1H), 1,76-1,88 (m, 1H), 1,38-1,62 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 274,3[MH+], C ₁₇ H ₂₀ FNO requiere 273,15.
31		δ : 7,24-7,35 (m, 4H), 7,15-7,19 (m, 3H), 6,82-6,87 (m, 3H), 5,09 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 1,95-2,08 (m, 1H), 1,75-1,88 (m, 1H), 1,36-1,54 (m, 6H). MS (ESI) m/z: 256,2[MH+], C ₁₇ H ₂₁ NO requiere 255,16.
32		δ : 7,23-7,34 (m, 5H), 7,09-7,13 (m, 2H), 6,74-6,77 (m, 2H), 5,03 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 2,69 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,95-2,01 (m, 1H), 1,79-1,85 (m, 1H), 1,29-1,56 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 290,3[MH+], C ₁₇ H ₂₀ ClNO requiere 289,12.
33		δ : 7,29-7,34 (m, 4H), 7,21-7,26 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,04 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 2,68 (t, J = 6,8 Hz,

		2H), 2,21 (s, 3H), 1,95-2,02 (m, 1H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,37-1,55 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 270,3[MH ⁺], C ₁₈ H ₂₃ NO requiere 269,18.
34		δ : 8,06-8,10 (m, 2H), 7,26-7,37 (m, 5H), 6,86-6,92 (m, 2H), 5,19 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 2,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,03-2,08 (m, 1H), 1,85-1,91 (m, 1H), 1,37-1,58 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 301,2[MH ⁺], C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃ requiere 300,15.
37		δ : 7,23-7,35 (m, 6H), 7,13-7,15 (m, 1H), 7,03-7,06 (m, 2H), 5,08 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 2,78 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,82-1,89 (m, 1H), 1,42-1,62 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 281,5[MH ⁺], C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O requiere 280,16.
38		δ : 7,23-7,34 (m, 5H), 7,09-7,11 (m, 2H), 6,79-6,83 (m, 2H), 5,06 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,80 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,80-1,86 (m, 1H), 1,43-1,63 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 295,4[MH ⁺], C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O requiere 294,17.
40		δ : 7,20-7,50 (m, 11H), 7,08-7,10 (m, 2H), 6,78-6,81 (m, 2H), 5,15 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 2,71 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,00-2,08 (m, 1H), 1,82-1,88 (m, 1H), 1,43-1,58 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 332,3[MH ⁺], C ₂₃ H ₂₅ NO requiere 331,19.
42		δ : 7,44-7,48 (m, 2H), 7,25-7,36 (m, 5H), 6,85-6,89 (m, 2H), 5,13 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 2,69 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,99-2,04 (m, 1H), 1,82-1,95 (m, 1H), 1,40-1,56 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 281,3[MH ⁺], C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O requiere 280,16.
43		δ : 7,87 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 2H), 7,25-7,33 (m, 5H), 6,84 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 5,16 (dd, J = 8,4, 5,2 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,69 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,99-2,06 (m, 1H), 1,81-1,88 (m, 1H), 1,43-1,53 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 314,4[MH ⁺], C ₁₉ H ₂₃ NO ₃ requiere 313,17.
44		δ : 7,24-7,36 (m, 5H), 7,00-7,03 (m, 2H), 6,79-7,00 (m, 2H), 5,03 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 2,69 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,01-2,03 (m, 1H), 1,81-1,99 (m, 1H), 1,37-1,58 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 340,3[MH ⁺], C ₁₈ H ₂₀ F ₃ NO ₂ requiere 339,14.
45		δ : 7,43-7,46 (m, 2H), 7,24-7,36 (m, 5H), 6,83-6,86 (m, 2H), 5,10 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 2,70 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,97-2,02 (m, 1H), 1,80-1,88 (m, 1H), 1,40-1,61 (m, 4H).

		MS (ESI) m/z: 356,2[MH ⁺], C ₁₉ H ₂₇ NOS requiere 355,12.
46		δ : 7,23-7,32 (m, 5H), 6,69-6,76 (m, 4H), 4,97 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 3,91 (q, J = 7,2 Hz, 2H 2H), 2,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,92-2,03 (m, 1H), 1,77-1,83 (m, 1H), 1,32-1,58 (m, 7H). MS (ESI) m/z: 300,3[MH ⁺], C ₁₉ H ₂₅ NO ₂ requiere 299,19.
47		δ : 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,29-7,38 (m, 4H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,19 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 2,76 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,01-2,10 (m, 1H), 1,85-1,92 (m, 1H), 1,43-1,58 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 388,2[MH ⁺], C ₁₈ H ₂₀ F ₃ NO ₃ S requiere 387,11.
48		δ : 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23-7,24 (m, 1H), 6,94-7,01 (m, 4H), 5,43 (dd, J = 7,2, 6,4 Hz, 1H), 2,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,11-2,16 (m, 1H), 1,93-1,98 (m, 1H), 1,40-1,57 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 330,2[MH ⁺], C ₁₆ H ₁₈ F ₃ NOS requiere 329,11.
50		δ : 7,23-7,24 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H), 6,93-6,98 (m, 2H), 6,88-6,90 (m, 2H), 5,33 (dd, J = 7,2, 6,0 Hz, 1H), 2,71 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,07-2,15 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 1H), 1,43-1,59 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 346,2[MH ⁺], C ₁₆ H ₁₈ F ₃ NO ₂ S requiere 345,10.
51		δ : 7,21-7,22 (m, 1H), 6,92-7,03 (m, 4H), 6,82-6,84 (m, 2H), 5,33 (dd, J = 7,2, 6,0 Hz, 1H), 2,71 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,45-2,53 (m, 1H), 1,88-2,12 (m, 2H), 1,41-1,55 (m, 6H), 1,16-1,19 (m, 3H), 0,77-0,82 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 318,3[MH ⁺], C ₁₉ H ₂₇ NOS requiere 317,18.
52		δ : 7,21-7,22 (m, 1H), 6,91-6,94 (m, 2H), 6,73-6,83 (m, 4H), 5,23 (dd, J = 7,2, 6,0 Hz, 1H), 3,91-3,97 (m, 2H), 2,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,86-1,93 (m, 1H), 1,36-1,59 (m, 7H). MS (ESI) m/z: 306,2[MH ⁺], C ₁₆ H ₁₈ F ₃ NO ₂ S requiere 305,14.
53		δ : 7,25-7,26 (m, 1H), 7,10-7,14 (m, 1H), 6,94-7,00 (m, 2H), 6,66-6,76 (m, 2H), 5,31 (dd, J = 7,6, 6,4 Hz, 1H), 2,71 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,10-2,13 (m, 1H), 1,92-1,96 (m, 1H), 1,42-1,56 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 364,1[MH ⁺], C ₁₆ H ₁₇ F ₄ NO ₂ S requiere 363,09.
54		δ : 7,42 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25-7,26 (m, 1H), 7,01-7,02 (m, 1H), 6,95-6,97 (m, 1H), 6,71-6,76 (m, 2H), 5,40 (dd, J = 7,2, 6,0 Hz, 1H), 2,72 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,09-2,15 (m, 1H), 1,92-1,98 (m, 1H), 1,44-1,58 (m, 4H).

		MS (ESI) m/z: 348,2[MH ⁺], C ₁₆ H ₁₇ F ₄ NOS requiere 347,10.
58		δ : 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,19-7,29 (m, 7H), 4,23 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 2,69 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,90-2,02 (m, 2H), 1,39-1,53 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 340,2[MH ⁺], C ₁₈ H ₂₀ F ₃ NS requiere 339,13.
59		δ : 7,59-7,64 (m, 4H), 7,22-7,32 (m, 3H), 7,07 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,07 (dd, J = 11,6, 4,0 Hz, 1H), 2,64-2,69 (m, 2H), 2,43-2,49 (m, 1H), 2,16-2,23 (m, 1H), 1,45-1,54 (m, 2H), 1,24-1,32 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 372,2[MH ⁺], C ₁₈ H ₂₀ F ₃ NO ₂ S requiere 371,12.
60		δ : 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,23-7,33 (m, 5H), 6,91-6,93 (m, 2H), 3,64 (dd, J = 11,6, 4,0 Hz, 1H), 2,62-2,65 (m, 2H), 2,33-2,44 (m, 1H), 2,03-2,16 (m, 1H), 1,43-1,54 (m, 2H), 1,28-1,32 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 356,2[MH ⁺], C ₁₈ H ₂₀ F ₃ NOS requiere 355,12.
62		δ : 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,28-7,38 (m, 5H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,29 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 3,13 (dd, J = 14,0, 8,0 Hz, 1H), 2,88-2,94 (m, 3H), 2,60-2,73 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 342,2[MH ⁺], C ₁₇ H ₁₈ F ₃ NOS requiere 341,11.
63		δ : 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30-7,37 (m, 5H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,38 (dd, J = 8,0, 3,6 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 11,2, 8,0 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 11,2, 3,2 Hz, 1H), 3,53-3,62 (m, 2H), 2,84-2,87 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 326,2[MH ⁺], C ₁₇ H ₁₈ F ₃ NO ₂ requiere 325,13.
Ej.	Fórmula estructural	RMN (DMSO-d ₆) MS
66		δ : 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,33-7,41 (m, 4H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,42 (s, 2H), 5,43 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,91-1,96 (m, 1H), 1,76-1,85 (m, 1H), 1,56-1,63 (m, 2H), 1,46-1,53 (m, 1H), 1,34-1,42 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 324,4[MH ⁺], C ₁₈ H ₂₀ F ₃ NO requiere 323,35. [α] _D ²⁵ -2,04° (c = 0,20, MeOH)
67		δ : 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,33-7,41 (m, 4H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,39 (s, 2H), 5,43 (dd, J = 8,0, 5,6 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,91-1,96 (m, 1H), 1,78-1,85 (m, 1H), 1,46-1,62 (m, 3H), 1,34-1,42 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 324,1[MH ⁺], C ₁₈ H ₂₀ F ₃ NO requiere 323,35. [α] _D ²⁵ +2,08° (c = 0,19, MeOH)
68		δ : 7,58 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34-7,56 (m, 4H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H),

		<p>5,49 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,93-1,98 (m, 1H), 1,78-1,83 (m, 1H), 1,56-1,63 (m, 2H), 1,45-1,53 (m, 1H), 1,33-1,39 (m, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z: 342,2[MH⁺], C₁₈H₁₉F₄NO requiere 341,14.</p> <p>[α]_D²⁵ +1,96° (c = 0,20, MeOH)</p>
69		<p>δ: 7,59 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34-7,57 (m, 4H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,49 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 2,74 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,93-1,97 (m, 1H), 1,78-1,84 (m, 1H), 1,56-1,62 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 1H), 1,33-1,40 (m, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z: 342,3 [MH⁺], C₁₈H₁₉F₄NO requiere 341,14.</p> <p>[α]_D²⁵ -2,30° (c = 0,26, MeOH)</p>
70		<p>δ: 7,32-7,41 (m, 4H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,94-6,98 (m, 2H), 6,43 (s, 2H), 5,31 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,88-1,93 (m, 1H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,56-1,63 (m, 2H), 1,47-1,56 (m, 1H), 1,33-1,42 (m, 1H).</p>
71		<p>δ: 7,32-7,40 (m, 4H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,94-6,98 (m, 2H), 6,41 (s, 2H), 5,31 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,88-1,94 (m, 1H), 1,74-1,83 (m, 1H), 1,47-1,62 (m, 3H), 1,33-1,42 (m, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z: 340,2[MH⁺], C₁₈H₂₀F₃NO₂ requiere 339,14.</p> <p>[α]_D²⁵ -2,40° (c = 0,25, MeOH)</p>
72		<p>δ: 7,59 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33-7,57 (m, 4H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,8, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,49 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 2,74 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,92-1,97 (m, 1H), 1,78-1,83 (m, 1H), 1,56-1,62 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 1H), 1,33-1,40 (m, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z: 342,2[MH⁺], C₁₈H₁₉F₄NO requiere 341,14.</p>
73		<p>δ: 7,32-7,40 (m, 4H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,95-6,99 (m, 2H), 6,40 (s, 2H), 5,31 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 2,74 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,88-1,94 (m, 1H), 1,73-1,82 (m, 1H), 1,56-1,62 (m, 2H), 1,46-1,56 (m, 1H), 1,33-1,44 (m, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z: 340,2[MH⁺], C₁₈H₂₀F₃NO₂ requiere 339,14.</p>

Ejemplo 1 experimental. Prueba de evaluación de la actividad *in vitro*

1) Actividad inhibidora de LAT-1 y actividad inhibidora de LAT-2

5 Efecto inhibidor sobre la captación del aminoácido en la línea de células que expresan de manera estable el LAT-1 humano y la línea celular que expresa de manera estable el LAT-2.

10 Cada uno de los vectores de expresión que expresa un gen se introdujo mediante el uso de Lipofectamine 2000 (Invitrogen) en la línea de células cultivadas HEK293 procedente de células renales de feto humano. Las cepas resistentes se seleccionaron con el uso de G418 y, entre ellas, las cepas que muestran la captación del aminoácido específico de LAT-1 o LAT-2 de humano se establecieron como líneas de células que los expresan de manera estable, respectivamente.

Las células mencionadas más arriba que expresan de manera estable se sembraron en una placa de colágeno de 24

5 pocillos a $1,2 \times 10^5$ células/pocillo y, al cabo de 48 horas, las células se lavaron ($\times 3$) con el tampón de captación (solución de sales equilibrada de Hank libre de Na^{2+} (HBSS) a pH 7,4) mantenido a 37 °C. Se le añadió cada compuesto problema (0,1, 1, 3, 10, 30, 100, 300 y 1000 μM) y la mezcla se mantuvo a 37 °C durante 3 min. Se le añadió [^{14}C]L-leucina o alanina (1 μM), y se captó la [^{14}C]L-leucina o alanina (1 μM) durante 1 minuto. La mezcla se lavó con tampón de captación enfriado en hielo ($\times 3$). A continuación, las células se disolvieron en la solución acuosa de NaOH a 0,1 M (500 μl), y la concentración de proteínas se midió con 20 μl de la solución. La radioactividad captada se midió con la solución restante. Los resultados medidos se corrigieron con la concentración de proteínas. Los resultados se evaluaron como el 50% de la capacidad inhibidora, a saber, la CI_{50} , que corresponde a la concentración que inhibe el 50% de la captación celular del aminoácido. La CI_{50} (μM) de los compuestos del ejemplo representativo de la presente invención se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Compuesto de ejemplo	Actividad inhibidora de LAT-1/ CI_{50} (μM)	Actividad inhibidora de LAT-2/ CI_{50} (μM)
1	57,5	146
6	89,1	128
12	63,0	100
26	57,0	253
29	76,0	218
44	39,4	169
48	56,6	357
50	123	313
51	261	261
53	146	258
54	177	300
66	62,8	194
67	96,2	207
68	36,4	156
69	69,0	53,0
70	36,6	131,3
71	244,2	131,3

15 Las células que se expresan de manera estable el LAT-1 de humano mencionadas más arriba se sembraron en una placa de colágeno de 24 pocillos a $1,2 \times 10^5$ células/pocillo y, al cabo de 48 horas, las células se lavaron ($\times 3$) con la nueva solución de cultivo (medio MEM (que contiene el aminoácido no esencial)) mantenida a 37 °C. Se le añadió cada compuesto problema (0,1, 1, 3, 10 y 30 μM) y la mezcla se mantuvo a 37 °C durante 3 min. Se le añadió [^{14}C]L-leucina, y se captó la [^{14}C]L-leucina en la solución de cultivo durante 120 min. La mezcla se lavó con tampón enfriado en hielo (solución de sales equilibrada de Hank libre de Na^{2+} (HBSS) a pH 7,4). A continuación, las células se disolvieron en la solución acuosa de NaOH a 0,1 M (500 μl), y la concentración de proteínas se midió con 20 μl de la solución. La radioactividad captada se midió con la solución restante. Los resultados medidos se corrigieron con la concentración de proteínas. Los resultados se evaluaron como el 50% de la capacidad inhibidora, a saber, la CI_{50} , que corresponde a la concentración que inhibe el 50% de la captación celular del aminoácido. La CI_{50} (μM) de los compuestos del ejemplo representativo de la presente invención se muestran en la tabla 3.

Tabla 3

Compuesto de ejemplo	Actividad inhibidora de LAT-1/ CI_{50} (μM)
70	10,4

25

2) Efecto inhibidor del crecimiento sobre la línea de células de cáncer de páncreas humano MIAPaCa-2

Las células MIAPaCa-2 se sembraron en una placa de 12 pocillos a 2000 células/pocillo y se cultivaron durante 48 h sin la adición del compuesto problema. A las 48 h de haber comenzado el cultivo, se le añadió cada compuesto problema (0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 6, 10, 30, 100 μM) en presencia de DMSO al 0,2%. Las células se contaron cada 24 h

durante 5 días y el efecto inhibitor sobre el crecimiento de las células MIAPaCa-2 se observó mediante el método del azul tripano. Los resultados se evaluaron como la capacidad inhibitora del 50%, a saber, la CI_{50} , que corresponde a la concentración que inhibe el 50% de la actividad inhibitora del crecimiento celular. La CI_{50} (μM) de los compuestos del ejemplo representativo de la presente invención se muestran en la tabla 4.

5 Tabla 4

Compuesto de ejemplo	Actividad inhibitora del crecimiento celular/ CI_{50} (μM)
66	0,17
67	4,16
68	0,43
69	0,83
70	0,11
71	3,36

Ejemplo 2 experimental. Prueba de evaluación de la actividad biológica.

Efecto inhibitor del aumento de tamaño sobre el tumor subcutáneo derivado de la línea de células del cáncer de páncreas humano MIAPaCa-2 en los ratones lampiños.

10 El tejido tumoral (0,1 g) procedente de las células MIAPaCa-2 se trasplantó debajo de la piel de ratonas lampiñas hembra (6 semanas de edad, BALB/cAJc1-nu), cuyo tejido tumoral se formó en diferentes ratones lampiños con antelación. Se preparó la suspensión de MC al 5% desde la solución salina y cada compuesto problema (1 mg/kg), y se administró por vía oral una vez al día durante 7 días una vez transcurridos 2 días del trasplante. El cambio del
15 volumen tumoral en función del tiempo se midió con la medición (eje mayor \times eje menor \times eje menor)/2 del volumen tumoral (peso) de acuerdo con el método descrito en Sawa, Jun Wu, Takaaki Akaike, y Hiroshi Maeda (2000) *Cancer Research* 60, 666-671.

El volumen tumoral al cabo de 15 a 21 días de administración del compuesto al grupo de administración se comparó con el del grupo de control, y se calculó la relación inhibitora del crecimiento tumoral. La acción antitumoral se
20 evaluó como la relación inhibitora del crecimiento tumoral. Cuando se administró 1 mg/kg del presente compuesto por vía oral, las relaciones inhibitoras del crecimiento tumoral se muestran en la tabla 5.

Tabla 5

Compuesto de ejemplo	Relación inhibitora del crecimiento tumoral (%)
2	80,5
68	84,4
69	85,5
70	90,2
71	85,9
72	84,4
73	83,6

Ejemplo 1 de formulación (producción de la cápsula)

1) compuesto del ejemplo 1	30 mg
2) celulosa en polvo finamente dividido	10 mg
3) lactosa	19 mg
4) estearato de magnesio	1 mg
<hr/>	
Total 60 mg	

ES 2 700 527 T3

Se mezclan 1), 2), 3) y 4), y se usan para llenar una cápsula de gelatina.

Ejemplo 2 de formulación (producción del comprimido)

1) compuesto del ejemplo 1	30 g
2) lactosa	50 g
3) almidón de maíz	15 g
4) carboximetilcelulosa de calcio	44 g
5) estearato de magnesio	1 g
<hr/>	
1000 comprimidos en total	140 g

5 La cantidad total de 1), 2) y 3) y 4) (30 g) se amasa con agua, se seca al vacío y se cuela. El polvo colado se mezcla con 4) (14 g) y 5) (1 g), y la mezcla se perfora con una máquina de comprimidos, gracias a lo cual se obtienen 1000 comprimidos que contienen 30 mg del compuesto del ejemplo 1 por comprimido.

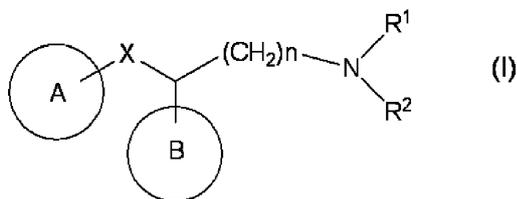
Aplicabilidad industrial

Ya que el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibidora selectiva contra el LAT-1 que se expresa en gran cantidad en las células tumorales, es útil como agente contra el cáncer.

10

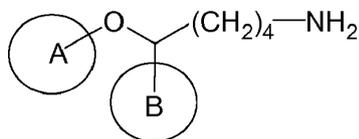
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, que es un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo:



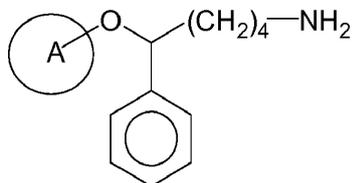
en donde

- 5 el anillo A es fenilo optativamente sustituido,
 el anillo B es fenilo o tienilo, cada uno optativamente sustituido,
 R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o alquilo(C₁₋₆),
 X es O, S, S(O) o S(O)₂, y
 CH₂ en -(CH₂)_n- está reemplazado optativamente por O o S, y
- 10 n es 4 o 5.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o alquilo(C₁₋₃);
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 4.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es O.
- 15 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el CH₂ en -(CH₂)_n- no está reemplazado.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de la fórmula



en donde

- 20 el anillo A es fenilo que tiene 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo(C₁₋₆) y alcoxi(C₁₋₆), cada uno optativamente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; y
 el anillo B es fenilo optativamente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que es un compuesto de la fórmula



en donde el anillo A es tal y como está definido en la reivindicación 6.

- 25 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el anillo A es fenilo que tiene 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo(C₁₋₆) y alcoxi(C₁₋₆), cada uno optativamente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el anillo A está sustituido por un sustituyente y el sustituyente se selecciona de alquilo(C₁₋₆) y alcoxi(C₁₋₆), cada uno sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno.
- 30 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de los siguientes compuestos, preferiblemente el enantiómero (R) o (S) del mismo, y sales del mismo:

5-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]pentán-1-amina

5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi]-5-fenilpentán-1-amina, y

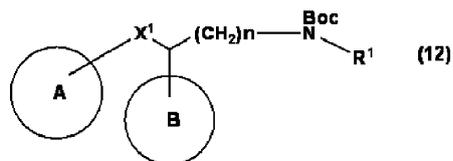
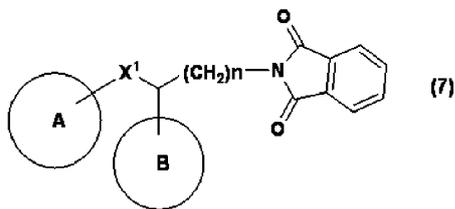
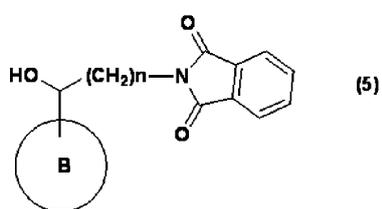
5-fenil-5-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]pentán-1-amina.

5 **11.** Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para ser usado en un método para tratar el cáncer.

10 **13.** El compuesto para ser usado de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer de estómago, cáncer de esófago, cáncer de hígado, cáncer de piel, coriocarcinoma, cáncer de riñón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de lengua, cáncer metastásico y cáncer invasivo.

14. Un compuesto, que es un compuesto de cualquiera de las fórmulas (5), (7) y (12), o una sal de los mismos:



15 en donde

el anillo A es fenilo optativamente sustituido,

el anillo B es fenilo o tienilo, cada uno optativamente sustituido,

R¹ es H o alquilo(C₁₋₆),

X es O o S, y

20 n es 4 o 5.