

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 525**

51 Int. Cl.:

C07D 277/56	(2006.01) A61K 31/343	(2006.01)
C07C 211/27	(2006.01) A61K 31/4409	(2006.01)
C07C 211/29	(2006.01) A61K 31/135	(2006.01)
C07D 257/04	(2006.01)	
C07D 213/36	(2006.01)	
C07D 307/79	(2006.01)	
C07C 211/44	(2006.01)	
A61P 9/00	(2006.01)	
A61K 31/426	(2006.01)	
A61K 31/41	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.05.2013** **PCT/EP2013/060263**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013** **WO13171332**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2013** **E 13723783 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019** **EP 2861568**

54 Título: **Aminas terciarias para su uso en el tratamiento de trastornos cardíacos**

30 Prioridad:

18.05.2012 GB 201208775

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

15.11.2019

73 Titular/es:

UNIVERSITETET I OSLO (100.0%)
Boks 1072
0316 Blindern, NO

72 Inventor/es:

TASKEN, KJETIL;
LYGREN, BIRGITTE;
ØSTENSEN, ELLEN y
KLAVENESS, JO

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 731 525 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

Aminas terciarias para su uso en el tratamiento de trastornos cardíacos

5 La invención se refiere a nuevos compuestos químicos, a nuevas composiciones farmacéuticas y al uso de estos compuestos y sus composiciones para el tratamiento de trastornos cardíacos, especialmente el síndrome de
 10 reperfusión después de un infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca crónica posterior a un infarto. Los compuestos específicos interfieren con la proteína de ancla A-cinasa (AKAP) 18delta (AKAP18δ) que se une al sustrato de PKA, fosfolambano.

10 Las proteínas de ancla de A-cinasa (AKAP) son un grupo de proteínas estructuralmente diversas que tienen la función común de unirse a la subunidad reguladora de la proteína cinasa A (PKA) y confinar la holoenzima de PKA a
 15 ubicaciones discretas dentro de la célula. Existen al menos 50 AKAP diferentes, todas las cuales se han clonado. Las AKAP típicas incluyen, por ejemplo, AKAP79, AKAP18, AKAP450, todas las cuales se nombran hasta cierto punto de manera arbitraria según su movilidad aparente mediante electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida. Posteriormente,
 20 el comité de nomenclatura génica también ha introducido una nomenclatura separada para las AKAP, donde las han numerado de manera consecutiva como AKAP1, AKAP2, AKAP3 etc. Además, ya se han asignado otros nombres que se encuentran en uso a algunas AKAP, tales como ezrina y Opa1.

20 Las AKAP actúan como dispositivos de direccionamiento que ensamblan elementos de señalización en un armazón (la AKAP) que en sí se dirige a microdominios en las células. Esto permite el direccionamiento específico de sustratos que se regulan por fosforilación (mediante PKA) y desfosforilación (por fosfatasa). PKA se une a través de sus subunidades regulatorias (RIα, RIβ, RIIα, RIIβ) directamente a una α-hélice anfipática en la AKAP, que es una
 25 característica común de las AKAP. Las AKAP también se unen a otros componentes que incluyen: fosfodiesterasas (PDE) que degradan el AMPc, fosfatasa, que desfosforilan dianas de PKA aguas abajo y también otras cinasas (PKC y MAPK). Algunas AKAP son capaces de unirse tanto a subunidades regulatorias (RI y RII) de PKA y son AKAP duales específicas (por ejemplo, D-AKAP1, D-AKAP2, ezrina, OPA1).

Para referencias relacionadas con las diversas AKAP y sus funciones biológicas, véase, por ejemplo:

30 Tasken y Aandahl en *Physiological Reviews* volumen 84, tema 1, página 137-167 (2004), Pidoux y Tasken en *Journal of Molecular Endocrinology* volumen 44, tema 5, página 271-284 (2010), Feliciello et al en *Journal of Molecular Biology*, volumen 308, tema 2, página 99-114 (2001), A. McCahill et al. en *Cellular Signalling*, volumen 17, tema 9, página 1158-1173 (2005), L. Cardone et al. en *Journal of Molecular Biology*, volumen 320, tema 3, página 663-675, A. M. Sardanelli et al. en *FEBS Letters*, volumen 580, tema 24, página 5690-5696 (2006), B. Hu et al. en *Biochemical and Biophysical Research Communications*, volumen 285, tema 5, página 1369-1376 (2001), S. Herrgaard et al. en *FEBS Letters*, volumen 486, tema 2, página 107-111 (2000), B. Abrenica et al. en *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, volumen 46, tema 5, 674-681 (2009), O. M. Seternes et al. en *Cellular Signaling*, volumen 11, tema 3, página 211-219 (1999), K. Kurihara et al. en *Biochemical Pharmacology*, volumen 66, tema 2, página 239-250 (2003), S. B. Moss et al. en *Trends in Endocrinology & Metabolism*, volumen 12, tema 10, página 434-440 (2001), T.E. Lewis et al. en *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, volumen 23, tema 6, página 407-412 (2005), F. W. Herberg et al. en *Journal of Molecular Biology*, volumen 298, tema 2, página 329-339 (2000), C.R. Carlson et al. en *Journal of Molecular Biology*, volumen 327, tema 3, página 609-618 (2003), R. B. Brown et al. en *Biochemical and Biophysical Research Communications*, volumen 306, tema 2, página 394-401 (2003), T. Kurosu et al. en *Brain Research*, volumen 1251, página 53-64 (2009), M. Hadad et al. en *Mechanisms of Development*, volumen 128, temas 7-10, página 471-482 (2011), L.R. Johnson et al. en *Development Biology*, volumen 192, tema 2, página 340-350 (1997), D. Diviani et al. en *European Journal of Cell Biology*, volumen 85, tema 7, página 603-610 (2006), A. Feliciello et al. en *Current Biology*, volumen 7, tema 12, página 1011-1014 (1997), G.K. Carnegie et al. en *Molecular Cell*, volumen 15, tema 6, 889-899 (2004), A. Tamai et al. en *International Congress Series*, volumen 1283, página 263-264 (2005), F. S. Kinderman et al. *Molecular Cell*, volumen 24, tema 3, página 397-408 (2006), M. Colledge et al. en *Neuron*, volumen 27, tema 1, página 107-119 (2000), *Biochemical and Biophysical Research Communications*, volumen 225, tema 1, 313-319 (1996), A. S. Cantrell et al. en *Molecular and Cellular Neuroscience*, volumen 21, tema 1, página 63-80, K. Josefsen et al. en *FEBS Letters*, volumen 584, tema 1, página 81-85 (2010), P. Klingbell et al. en *Mechanisms of Development*, volumen 100, tema 2, página 323-326 (2001), G.K. Carnegie et al. en *Molecular Cell*, volumen 32, tema 2, página 169-179 (2008), C. Riether et al. en *Brain, Behavior, and Immunity*, volumen 25, tema 1, página 59-66 (2011), D. Diviani et al. en *Current Biology*, volumen 10, tema 7, página 417-420 (2000), J. D. Scott et al en *Handbook of Cell Signaling*, volumen 2, página 283-388 (2003), T-T Aye et al. en *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, volumen 52, tema 2, 511-518 (2012), A.L. Bauman et al. en *Neuropharmacology*, volumen 46, tema 3, página 299-310 (2004), J. D. Scott et al. en *Handbook of Cell Signaling* (Segunda edición), página 1337-1347 (2010), M.G. Gold et al. en *Molecular Cell*, volumen 24, tema 3, 383-395 (2006), A. Carrera et al. en *Development Biology*, volumen 180, tema 1, página 284-296 (1996), M.L. Dell'Acqua et al. en *European Journal of Cell Biology*, volumen 85, tema 7, página 627-633 (2006), N.W. Court et al. en *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, volumen 1744, tema 1, página 68-75 (2005).

65 Hasta ahora hay tan solo un limitado número de documentos de patente que describan las AKAP. Los documentos más relevantes son:

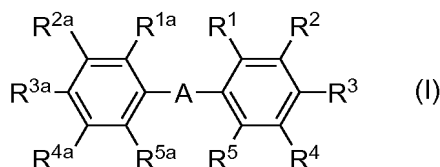
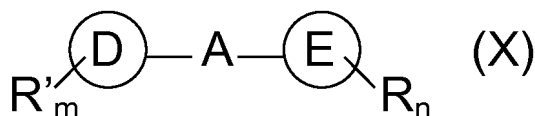
US2011/158905 (IBC Pharmaceuticals) que describe una proteína de fusión que comprende un resto de dominio de anclaje (AD) o un resto de dominio de dimerización y acoplamiento (DDD),

en donde el resto AD consiste en la secuencia de aminoácidos del resto AD de una AKAP (proteína de anclaje a A-cinasa) y el resto DDD consiste en la secuencia de aminoácidos del resto DDD de una subunidad reguladora de una proteína cinasa A humana; y

un resto efector. El resto efector se selecciona entre el grupo que consiste en un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo de unión a antígeno, una citocina, un antígeno vírico, un xenoantígeno, una RNasa, una proteína de choque térmico, el dominio N-A1 de CEACAM5, el dominio A3-B3 de CEACAM5, alfa2-macroglobulina, HSA (seroalbúmina humana), una protamina humana y el fragmento Fc de un anticuerpo humano y una proteína de unión a ácido nucleico. Las proteínas podrían ser útiles para el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones seleccionadas entre el grupo que consiste en cáncer, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad por disregulación inmunitaria, rechazo de órganos-injertos, enfermedad de injerto contra hospedador, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad metabólica y una enfermedad cardiovascular.

El documento US 7.432.342 (Sequenom) se refiere a muteínas de la proteína de anclaje a A-cinasa (AKAP), a péptidos de las mismas y a ácidos nucleicos que codifican los péptidos, especialmente un polipéptido que es una muteína de un polipéptido de D-AKAP2, en donde la muteína presenta unión modificada a una subunidad reguladora de PKA, en comparación con una D-AKAP2 nativa.

El documento EP2098226 (Forschungsverbund Berlin E.V.) describe el uso de compuestos bicíclicos (I) o sus sales, solvatos, hidratos o formulaciones para preparar un medicamento para la profilaxis o tratamiento de enfermedades asociadas con defectos de la transducción de señales dependientes de adenosina monofosfato cíclica (AMPC) compartimentalizada. Se reivindica el uso de compuestos bicíclicos de fórmula (I) o sus sales, solvatos, hidratos o formulaciones para preparar un medicamento para la profilaxis o tratamiento de enfermedades asociadas con defectos de la transducción de señales dependientes de adenosina monofosfato cíclica (AMPC) compartimentalizada. La fórmula (X) describe una fórmula bicíclica general en el documento EP2098226, mientras que la fórmula (I) describe compuestos de bifenilo, que son los compuestos más preferidos.



A: grupo O, S, NH, CO, (hetero)alquilo, alquenilo, alquinilo, (hetero)arilo, cicloalquileo, (hetero)alquilocicloalquileo, heterocicloalquileo o (hetero)aralquileo; R, R¹: resto de H, halo, NH₂, OH, NO₂, (hetero)alquilo, alquenilo, alquinilo (todos preferidos), SH, N₃, (hetero)arilo, (hetero)cicloalquilo, (hetero)alquilocicloalquilo o (hetero)aralquilo; D, E: (hetero)arilo, (hetero)cicloalquilo, (hetero)alquilocicloalquilo o (hetero)aralquilo (preferentemente grupo fenilo sustituido); y m, n: 0-5 (preferentemente 1-3). El mecanismo de acción de estos compuestos bicíclicos es como inhibidor de proteína cinasa A y de la interacción de AKAP. Las indicaciones para estos agentes son indicaciones cardiovasculares, tales como hipertensión y actividad vasotrópica.

El documento WO2007/028969 (Universidad de Oslo) se refiere a moléculas que modifican la unión entre AKAP 18d y fosfodiesterasa 4D o AKAP 18d y fosfolambano y su uso en la alteración de la activación mediada por PKA de tipo II de SERCA2 en una célula, por ejemplo, para aliviar enfermedades cardiovasculares. Preferentemente, dichas moléculas incluyen el motivo RRASTIE. Las moléculas de este tipo que imitan la unión de AKAP 18d a PKA, que permiten una fosforilación mejorada de PLB, también se analizan. En este documento no se mencionan específicamente compuestos de bajo peso molecular.

El documento WO2006/122546 describe desacopladores o interruptores no peptídicos de proteína cinasa A/proteína de anclaje de proteína cinasa A. Los compuestos se listan en extensas tablas de compuestos. Las estructuras químicas son estructuralmente diversas y no pueden representarse en ninguna fórmula general. Los compuestos descritos en estas tablas no se encuentran entre la fórmula general de los compuestos de la presente invención. Las potenciales indicaciones de uso de estos compuestos son muy amplias e incluyen un listado extenso de muchas enfermedades, trastornos y afecciones diferentes.

El documento WO2006/154330 (Forschungsverbund Berlin E.V.) se refiere a una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína de anclaje de proteína cinasa A, al uso de dicha secuencia de ácido nucleico en una proteína de fusión, a un método para determinar la interacción de dicha proteína de anclaje de proteína cinasa A con subunidades

reguladoras de proteína cinasa A y a un método para identificar sustancias permeables en células.

El documento WO2006/032923 (Universidad de Oslo) describe una molécula que interrumpe el anclaje a PKA I o un mimético de AKAP, en donde dicha molécula o mimético es un polipéptido que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos: X1 X2 X3 Y A X4 X5 L A X6 X7 X8 I X9 X10 X11 X12 X13 (secuencia (1)) o se proporciona un peptidomimético o análogo de la misma. También se proporcionan anticuerpos contra la molécula, moléculas de ácido nucleico que comprenden una secuencia que codifica la molécula y composiciones farmacéuticas. También se describe un método para alterar la ruta de señalización de PKA de tipo I en una célula mediante la administración de la molécula interruptora del anclaje o mimético de AKAP, en particular, para tratar trastornos de inmunodepresión, enfermedades proliferativas o enfermedades autoinmunitarias.

El documento WO2006/032909 (Universidad de Oslo) describe una molécula que interrumpe el anclaje a PKA II o un mimético de AKAP, en donde dicha molécula o mimético es un polipéptido que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos: X1 X2 E X3 X4 A K Q I V X5 X6 X7 I X8 X9 X10 (secuencia (1)) o se proporciona un peptidomimético o análogo de la misma. También se proporcionan anticuerpos contra la molécula, moléculas de ácido nucleico que comprenden una secuencia que codifica la molécula y composiciones farmacéuticas. También se describe un método para alterar la ruta de señalización de PKA de tipo II en una célula mediante la administración de la molécula interruptora del anclaje o mimético de AKAP, en particular, para tratar trastornos cardiovasculares y metabólicos.

El documento US2009/104177 (Forschungsverbund Berlin E.V.) se refiere a una secuencia de ácido nucleico que codifica péptidos que inhiben la interacción de la proteína cinasa A (PKA) y las proteínas de anclaje de proteína cinasa A (AKAP), a un organismo hospedador que comprende dicha secuencia de ácido nucleico y que opcionalmente expresa dichos péptidos, al uso de dichos péptidos y de dicho organismo hospedador en la investigación de enfermedades asociadas con dicha interacción de AKAP-PKA y al uso de dichos péptidos como agente farmacéutico para el tratamiento de dichas enfermedades.

El documento US 6.958.214 (Sequenom) se refiere a proteínas de anclaje de A-cinasa (AKAP) polimórficas y a ácidos nucleicos que codifican las proteínas. También se proporcionan métodos para detectar AKAP polimórficas y ácidos nucleicos que codifican las AKAP y kits para su uso en los métodos de detección. Además, en ese documento se proporcionan métodos para identificar a sujetos que tienen o se encuentran en riesgo de desarrollar trastornos de la transducción de señales. También se describen métodos para determinar la susceptibilidad a la morbilidad y/o mortalidad aumentada o temprana.

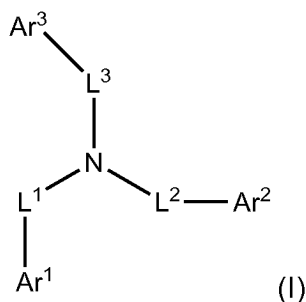
El documento WO2004/081576 (Sequenom) se refiere a proteínas de anclaje de A-cinasa (AKAP) polimórficas y a ácidos nucleicos que codifican las proteínas. También se proporcionan métodos para detectar AKAP polimórficas y ácidos nucleicos que codifican las AKAP y kits para su uso en los métodos de detección. Además, en ese documento se proporcionan métodos para identificar sujetos que tienen o están en riesgo de desarrollar enfermedades o trastornos, tales como aquellos relacionados con la transducción de señales y/o enfermedad cardiovascular. También se describen métodos para determinar la susceptibilidad a la morbilidad y/o mortalidad aumentada o temprana.

El documento US 6.107.104 (ICOS) se refiere a composiciones y métodos útiles para aislar calcineurina, así como para inhibir la actividad de calcineurina. Las composiciones son péptidos que contienen regiones que son homólogas a las regiones de unión a calcineurina de Akap79. También se proporcionan métodos para determinar si una célula contiene una proteína de unión a calcineurina y de anclaje de unión a PKA que son útiles para identificar proteínas adicionales que se unen tanto a calcineurina como a PKA. Otro aspecto de la divulgación es métodos para potenciar la expresión de interleucina 2 por linfocitos T. Además, se proporcionan métodos para identificar proteínas que interactúan con AKAP79 y métodos para identificar inhibidores de la interacción de AKAP 79 con otras proteínas.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos químicos, a nuevas composiciones farmacéuticas y al uso de los compuestos y sus composiciones para el tratamiento de trastornos cardíacos, especialmente insuficiencia cardíaca. Los compuestos específicos interfieren con la capacidad de la proteína de anclaje de A cinasa (AKAP) 185 para unirse al sustrato de PKA, fosfolambano y mediante la interrupción de esta interacción, inhibe específicamente la fosforilación por PKA del fosfolambano en condiciones de estimulación adrenérgica.

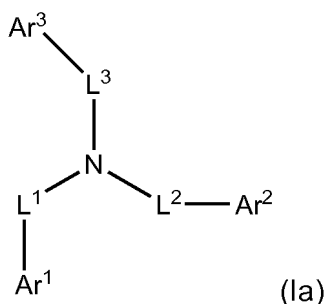
Un aspecto de la presente divulgación se refiere a compuestos específicos que interfieren con las proteínas de anclaje de A cinasa.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de la insuficiencia cardíaca congénita, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca posterior a infarto, insuficiencia cardíaca congestiva, daño por reperfusión, cardiomiopatía dilatada o arritmia.



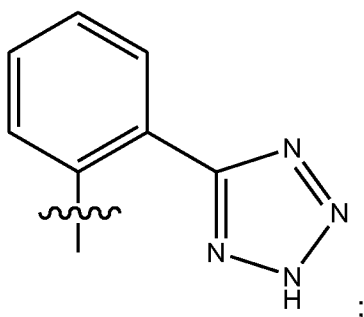
en donde

- 5 L¹, L² y L³ independientemente denotan alquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con un fenilo;
 Ar¹, Ar² y Ar³ independientemente denotan fenilo opcionalmente sustituido con un R;
 R denota independientemente F, Cl, Br, I, haloalquilo C₁-C₄, OR¹, SR¹, NO₂, NR²R³, C(=O)Y, SO₃H, alquilo C₁-C₄,
 alquil-fenilo C₁-C₄; o un fenilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros;
 R¹ denota H o alquilo C₁-C₄;
 10 R² y R³ independientemente denotan H o alquilo C₁-C₄;
 Y denota OR⁵ o NR⁶R⁷;
 R⁵ denota H o alquilo C₁-C₄;
 R⁶ y R⁷ independientemente denotan H, alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₆.
- 15 Preferentemente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de o la prevención en la insuficiencia cardíaca congénita, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca posinfarto, insuficiencia cardíaca congestiva, daño por reperfusión, cardiomiopatía dilatada o arritmia:



en donde

- 20 L¹, L² y L³ independientemente denotan alquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con un fenilo;
 Ar¹, Ar² y Ar³ independientemente denotan un fenilo opcionalmente sustituido con un R;
 R denota independientemente F, Cl, CF₃, OR¹, NO₂, NR²R³, C(=O)Y, alquilo C₁-C₄, alquil-fenilo C₁-C₄, o



- 30 R¹ denota H o alquilo C₁-C₄;
 R² y R³ independientemente denotan H o alquilo C₁-C₄;
 Y denota OR⁵ o NR⁶R⁷;
 R⁵ denota H o alquilo C₁-C₄;
 R⁶ y R⁷ independientemente denotan H, alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₆.
- 35

Las siguientes realizaciones preferidas se refieren a los compuestos de fórmula (I) y (Ia) como se ha definido

anteriormente.

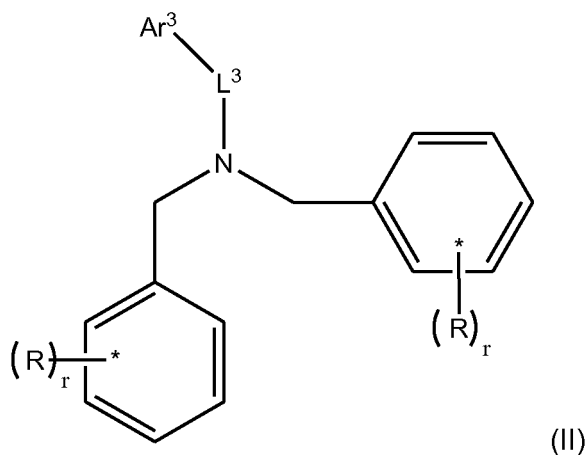
Preferentemente, L^1 , L^2 y L^3 independientemente denotan alquileo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido con un fenilo.

5 Preferentemente, L^1 denota $-CH_2-$.

Preferentemente, L^2 denota $-CH_2-$.

Preferentemente, L^3 denota alquileo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido con un fenilo.

10 Por lo tanto, los compuestos preferidos para uso de acuerdo con la invención incluyen un compuesto de fórmula (II)



15 en donde

r denota 0 o 1;

L^3 denota alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido con un fenilo; y

Ar^3 y R son como se han definido anteriormente para el compuesto de fórmula (I).

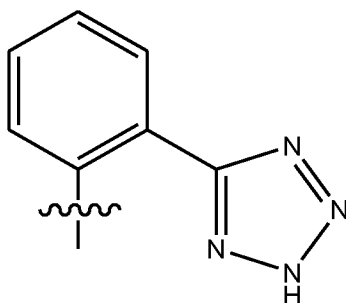
20 Preferentemente, Ar^3 y R en el compuesto de fórmula (II) son como se definen para el compuesto de fórmula (Ia).

Las siguientes realizaciones preferidas se refieren a los compuestos de fórmula (I), (Ia) y (II) como se han definido anteriormente.

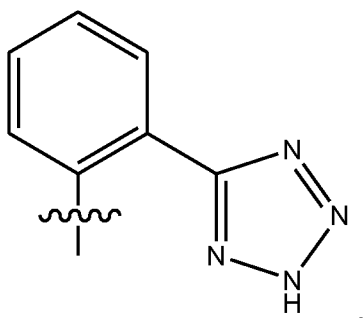
25 Preferentemente, L^3 denota $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ o $-CH_2CH_2CH(C_6H_5)-$.

Preferentemente, L^3 denota $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH(C_6H_5)-$; y Ar^3 denota fenilo opcionalmente sustituido con un R .

30 Preferentemente, R denota independientemente F , Cl , CF_3 , OR^1 , NO_2 , NR^2R^3 , $C(=O)Y$, alquilo C_1 - C_4 , alquil-fenilo C_1 - C_4 , o



35 Preferentemente, R denota independientemente F , Cl , CF_3 , OR^1 , $C(=O)Y$, alquilo C_1 - C_4 , alquil-fenilo C_1 - C_4 o



Preferentemente, R denota independientemente F, Cl, CF₃, OR¹, C(=O)Y, alquilo C₁-C₄ o alquil-fenilo C₁-C₄.

5 Preferentemente, Y denota OR⁵.

Preferentemente, R⁶ y R⁷ independientemente denotan H y alquilo C₁-C₆.

10 Las realizaciones preferidas indicadas anteriormente pueden, por supuesto, combinarse entre sí. Por lo tanto, las realizaciones particularmente preferidas de la invención incluyen:

Realización 1:

Un compuesto de fórmula (I) para uso de acuerdo con la invención, en donde

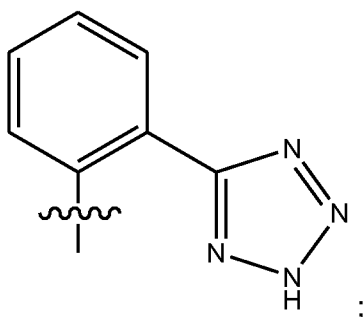
15 L¹, L² y L³ independientemente denotan alquilenos C₁-C₃ opcionalmente sustituido con un fenilo; y

Ar¹ denota fenilo opcionalmente sustituido con un R;

Ar² denota fenilo opcionalmente sustituido con un R;

Ar³ denota fenilo opcionalmente sustituido con un R;

20 R denota independientemente F, Cl, CF₃, OR¹, NO₂, NR²R³, C(=O)Y, alquilo C₁-C₄, alquil-fenilo C₁-C₄ o



R¹ denota H o alquilo C₁-C₄;

25 R² y R³ independientemente denotan H o alquilo C₁-C₄;

Y denota OR⁵ o NR⁶R⁷;

R⁵ denota H o alquilo C₁-C₄;

R⁶ y R⁷ independientemente denotan H, alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₆.

30 Realización 2:

Un compuesto de fórmula (I) para uso de acuerdo con la invención, en donde

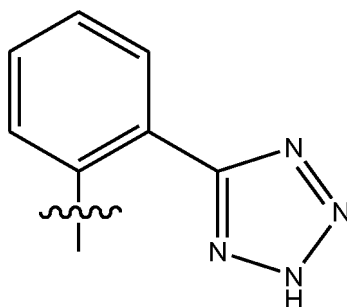
35 L¹, L² y L³ independientemente denotan alquilenos C₁-C₃ opcionalmente sustituido con un fenilo; y

Ar¹ denota fenilo opcionalmente sustituido con un R;

Ar² denota fenilo opcionalmente sustituido con un R;

Ar³ denota fenilo opcionalmente sustituido con un R;

R denota independientemente F, Cl, CF₃, OR¹, C(=O)Y, alquilo C₁-C₄, alquilfenilo C₁-C₄ o

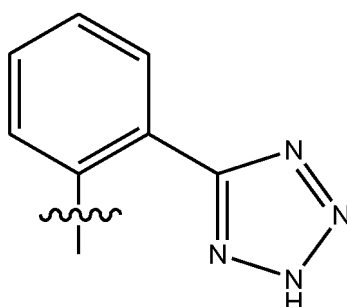


R¹ denota H o alquilo C₁-C₄;
 R² y R³ independientemente denotan H o alquilo C₁-C₄;
 Y denota OR⁵ o NR⁶R⁷;
 R⁵ denota H o alquilo C₁-C₄;
 R⁶ y R⁷ independientemente denotan H y alquilo C₁-C₆.

Realización 3:

Un compuesto de fórmula (I) para uso de acuerdo con la invención, en donde

L¹ denota -CH₂;
 L² denota -CH₂;
 L³ denota -CH₂-, -CH(CH₃)- o -CH₂CH₂CH(C₆H₅)-;
 Ar¹ denota fenilo opcionalmente sustituido con un R;
 Ar² denota fenilo opcionalmente sustituido con un R;
 Ar³ denota fenilo opcionalmente sustituido con un R;
 R denota independientemente F, Cl, CF₃, OR¹, C(=O)Y, alquilo C₁-C₄, alquilfenilo C₁-C₄ o



R¹ denota H o alquilo C₁-C₄;
 R² y R³ independientemente denotan H o alquilo C₁-C₄;
 Y denota OR⁵ o NR⁶R⁷;
 R⁵ denota H o alquilo C₁-C₄;
 R⁶ y R⁷ independientemente denotan H y alquilo C₁-C₆.

Normalmente, el compuesto de fórmula (I) contiene al menos un grupo capaz de actuar como un donante de enlace de hidrógeno y/o al menos un grupo capaz de actuar como un aceptor de enlace de hidrógeno.

Preferentemente, el compuesto de fórmula (I) contendría al menos uno, más preferentemente dos, grupos capaces de actuar como un donante de enlace de hidrógeno.

Preferentemente, el compuesto de fórmula (I) contendría al menos uno, más preferentemente dos, grupos capaces de actuar como un aceptor de enlace de hidrógeno.

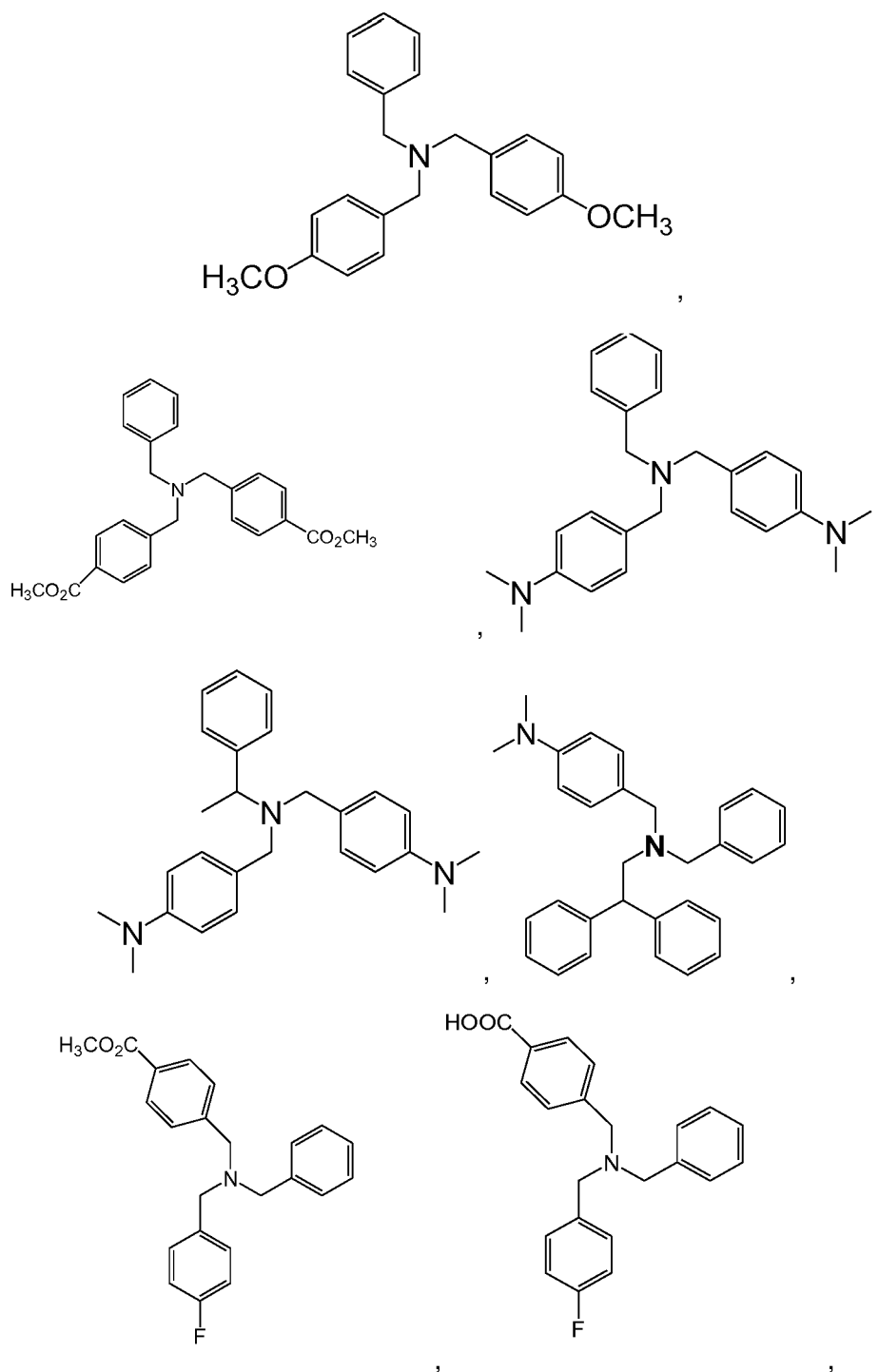
Por "donante de enlace de hidrógeno" se entiende un grupo que contiene un átomo de hidrógeno capaz de formar un enlace de hidrógeno, tal como OH o NH. Los donantes de enlaces de hidrógeno también pueden formar parte de un anillo, tales como grupos NH tetrazol.

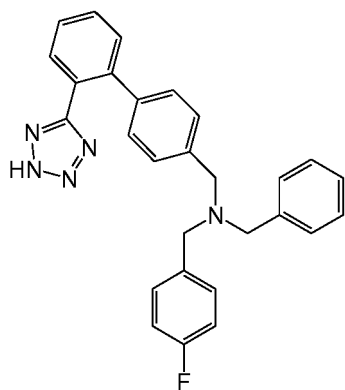
Por "aceptor de enlaces de hidrógeno" se entiende un grupo capaz de formar un enlace de hidrógeno con un átomo de hidrógeno, tal como OMe o NMe₂. Los aceptores de enlaces de hidrógeno también pueden formar parte de un anillo, tales como átomos de piridil nitrógeno.

En algunas realizaciones, los restos L¹Ar¹ y L²Ar² en el compuesto de fórmula (I) son idénticos.

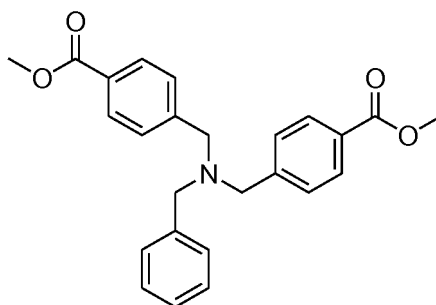
En algunas realizaciones, L^1Ar^1 , L^2Ar^2 y L^3Ar^3 en el compuesto de fórmula (I) son todos diferentes.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la fórmula (I) para uso en la invención tienen la siguiente estructura:

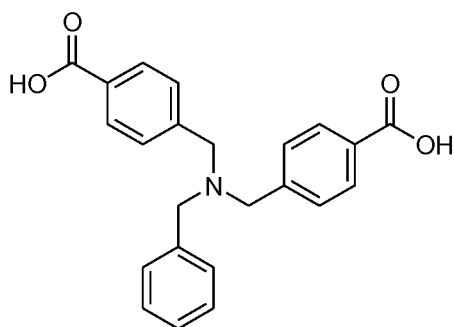




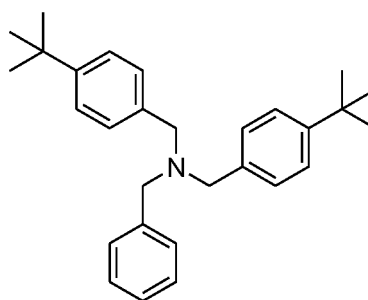
,



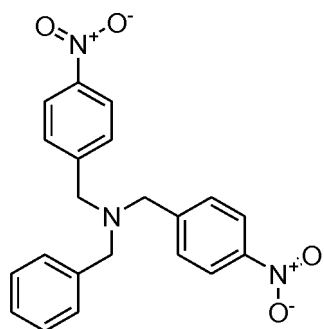
,



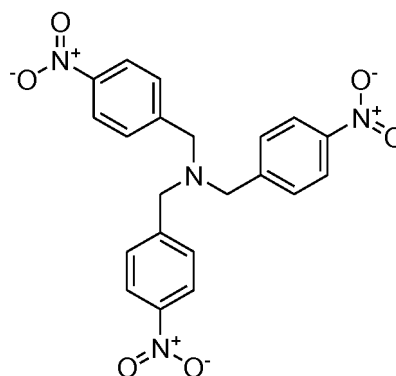
,



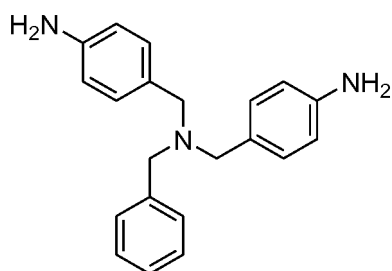
,



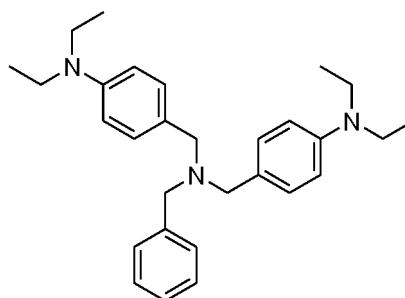
,



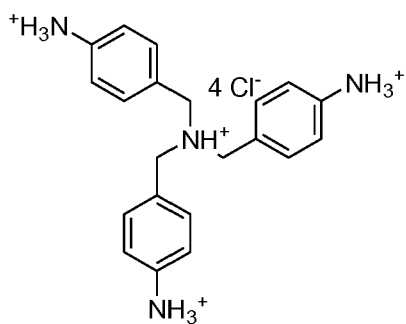
,



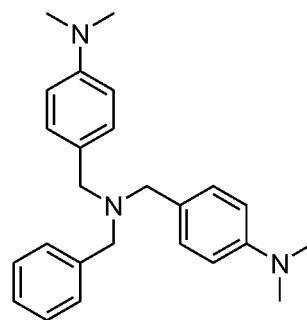
,



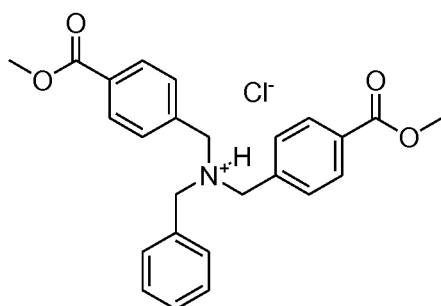
,



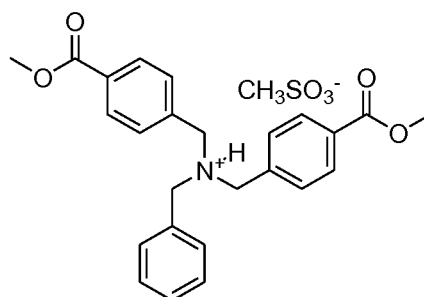
,



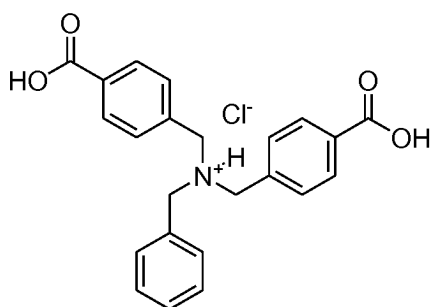
,



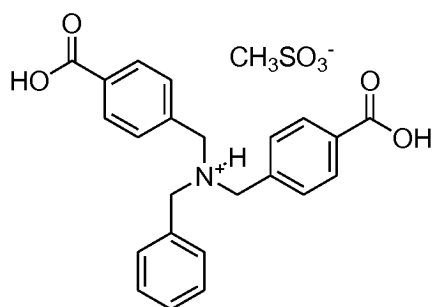
,



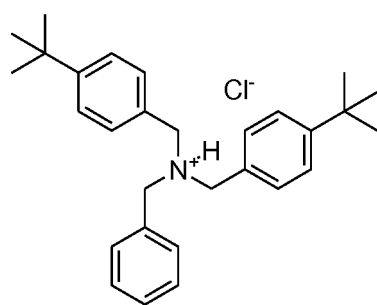
,



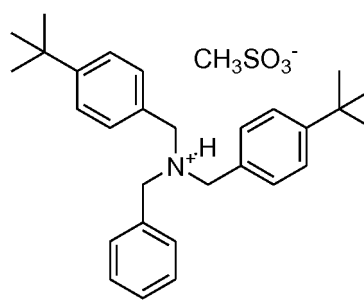
,



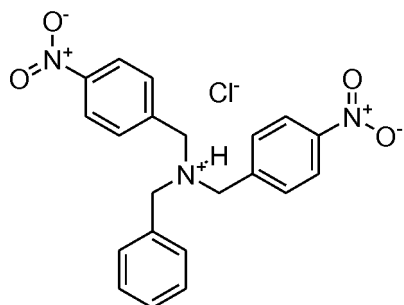
,



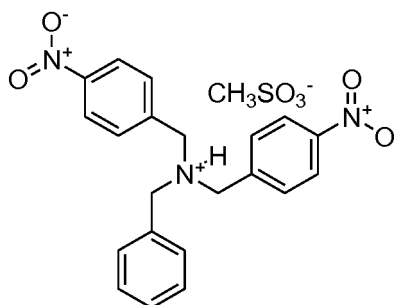
,



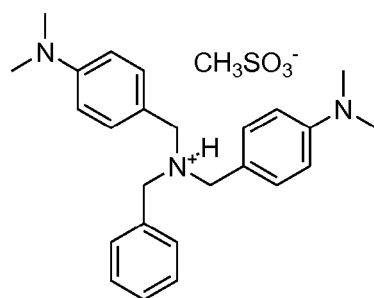
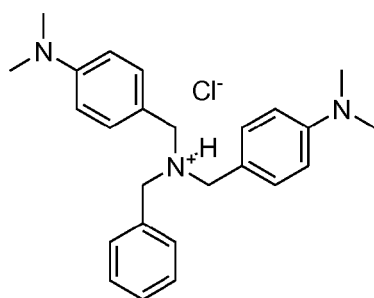
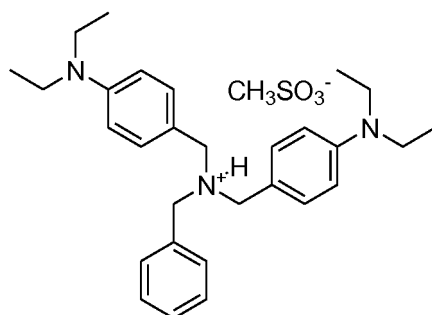
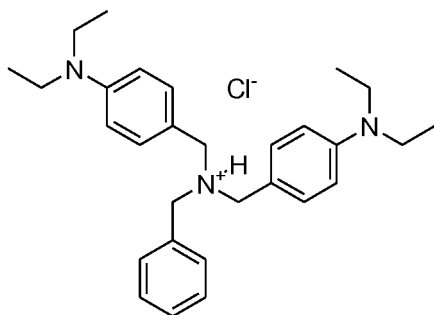
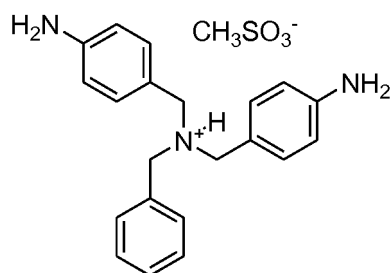
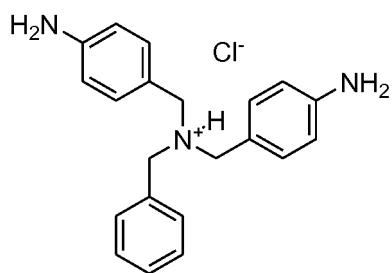
,



,



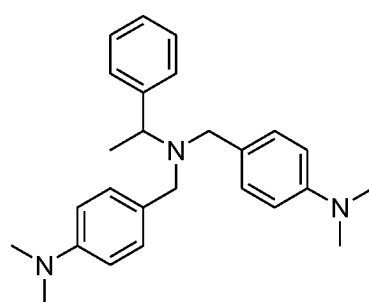
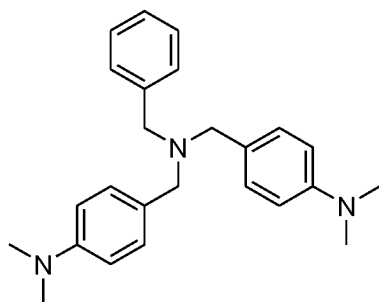
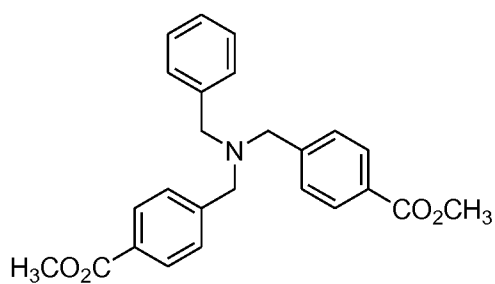
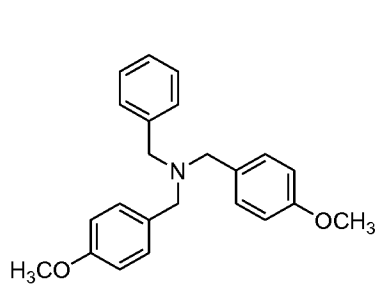
,

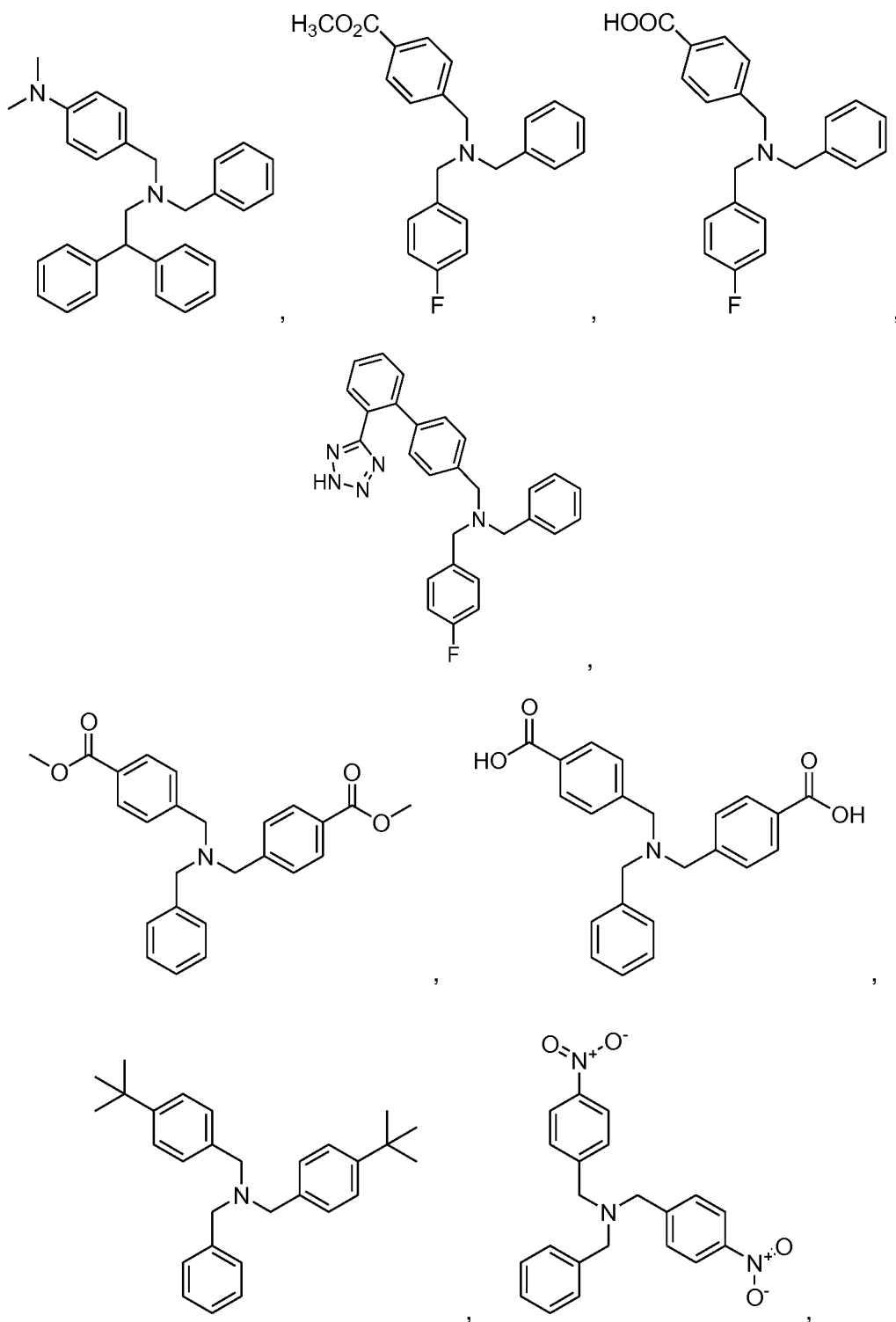


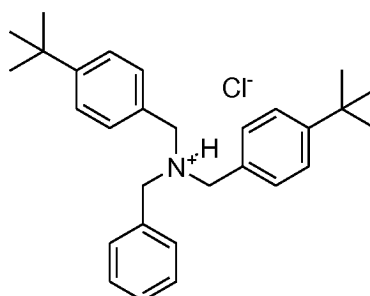
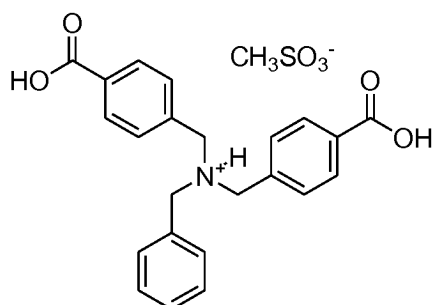
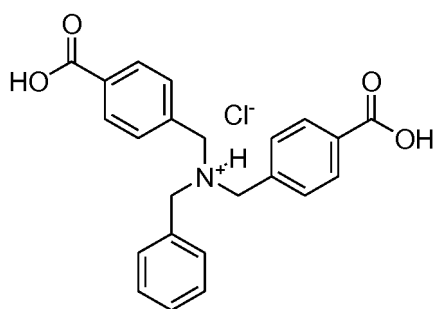
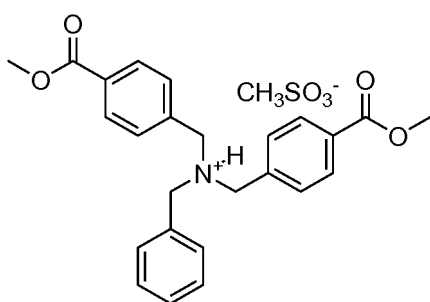
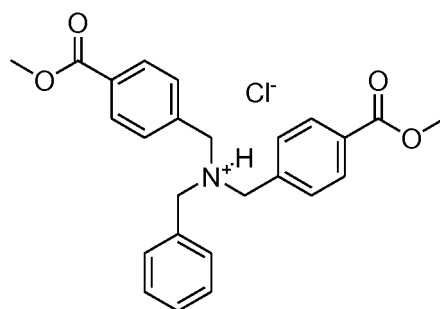
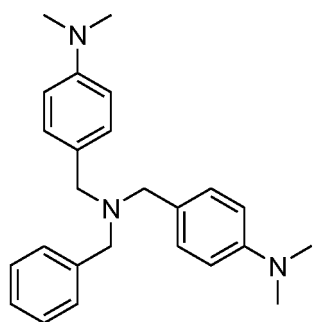
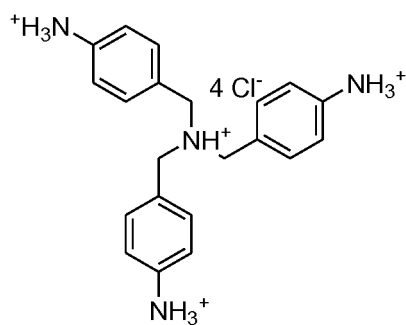
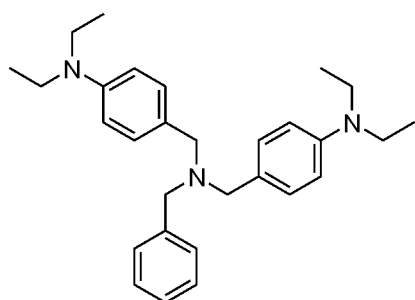
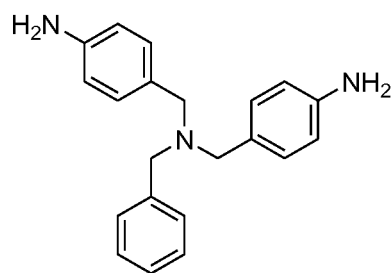
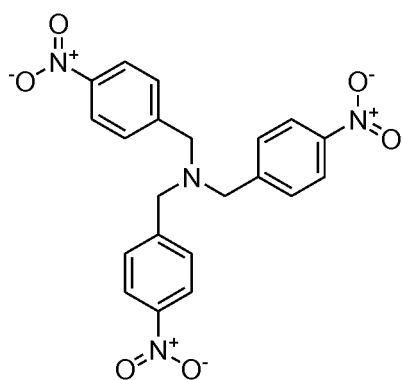
5

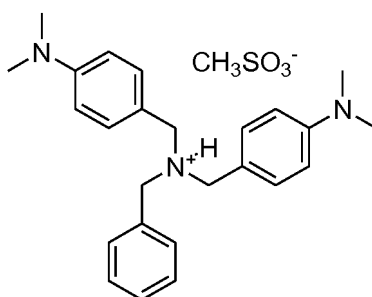
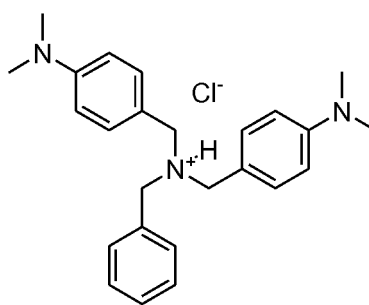
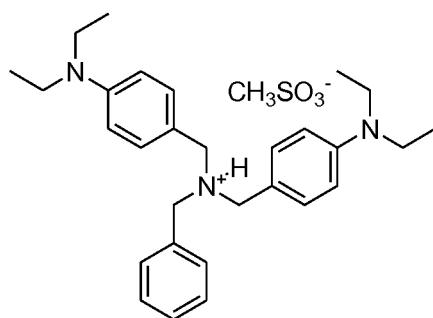
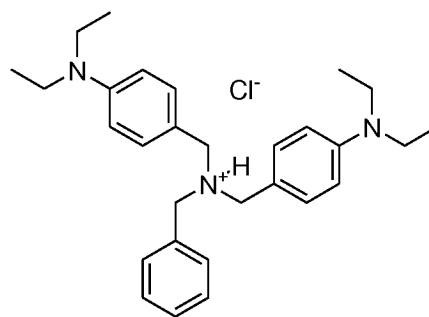
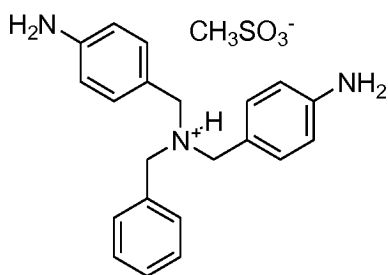
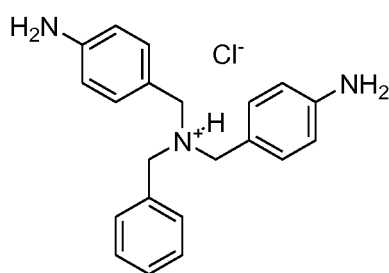
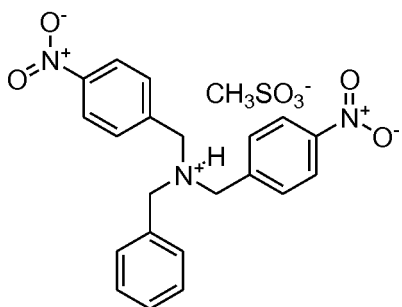
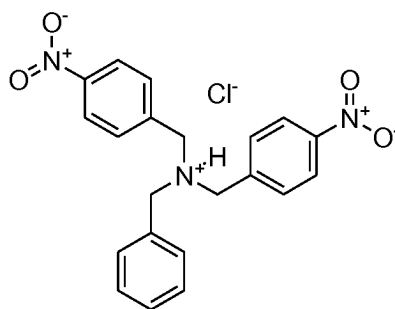
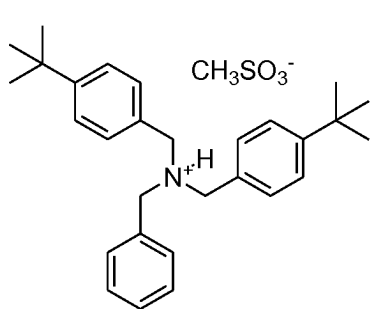
0

Los compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la fórmula (I) para uso en la invención tienen la siguiente estructura:





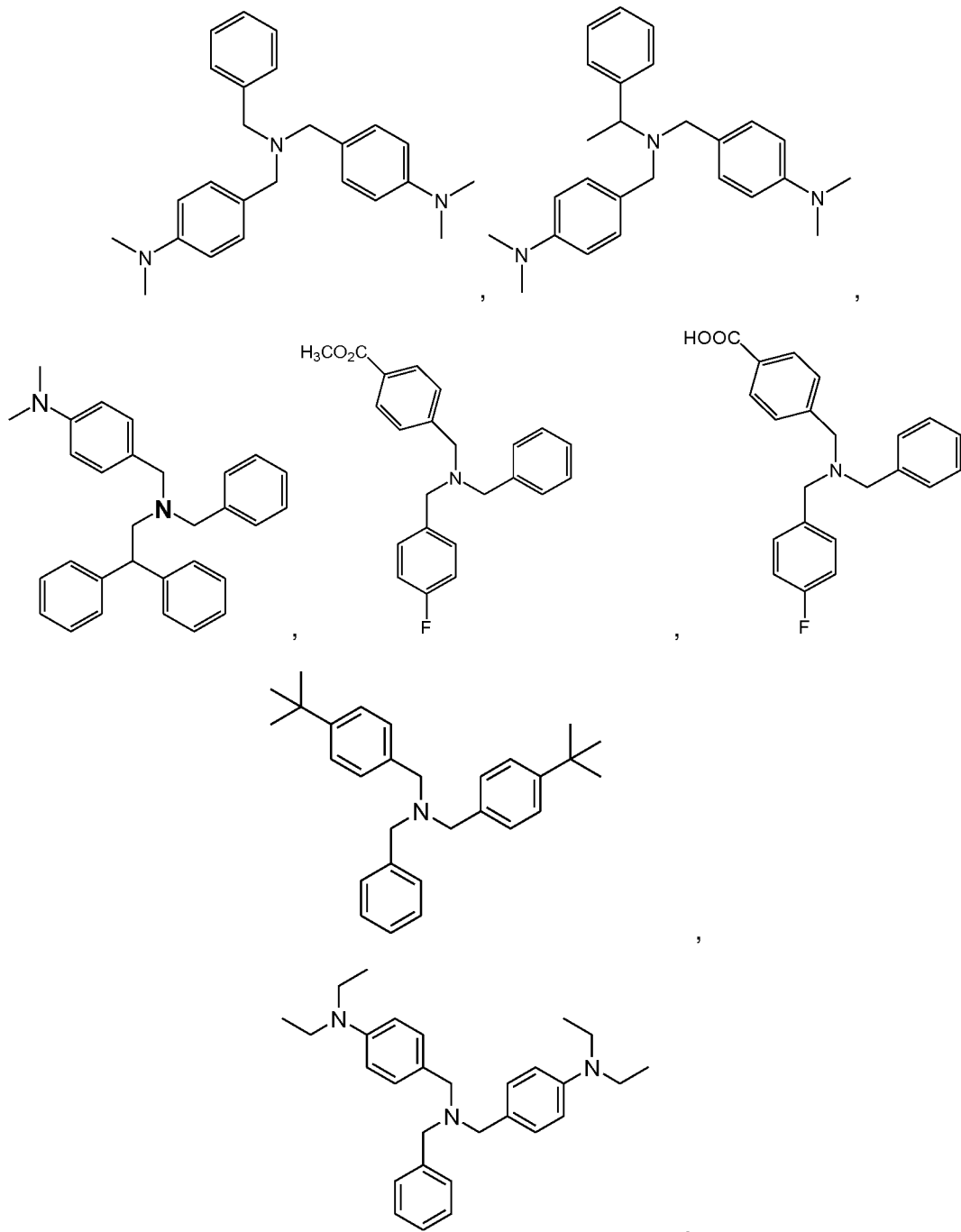


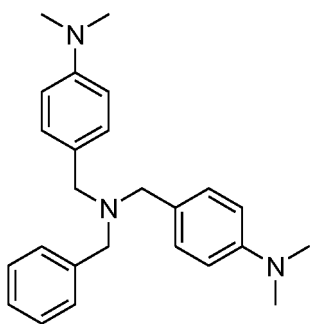


o

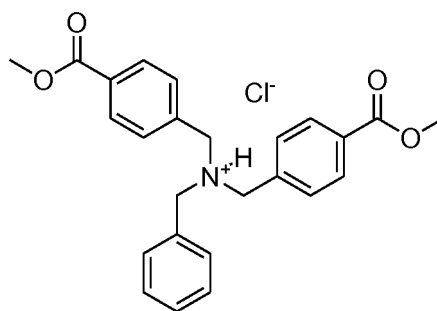
La invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para su uso en el tratamiento o la prevención de la insuficiencia cardíaca congénita, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca posterior a infarto, insuficiencia cardíaca congestiva,

daño por reperfusión, cardiomiopatía dilatada o arritmia. Sin embargo, algunos de los compuestos en sí se desconocían con anterioridad. Por lo tanto, la invención también proporciona nuevos compuestos que son útiles en terapia, por ejemplo, compuestos de fórmula (I) que tienen la siguiente estructura:

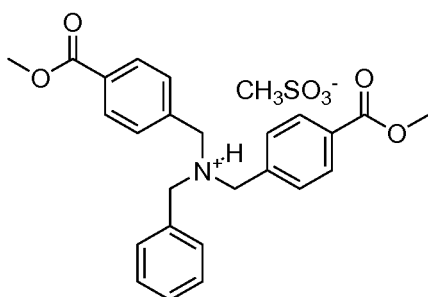




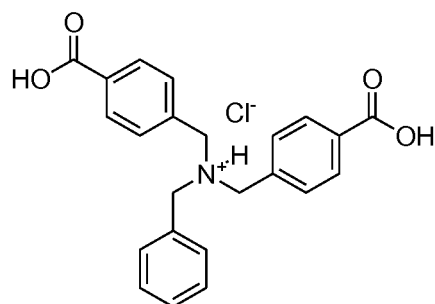
,



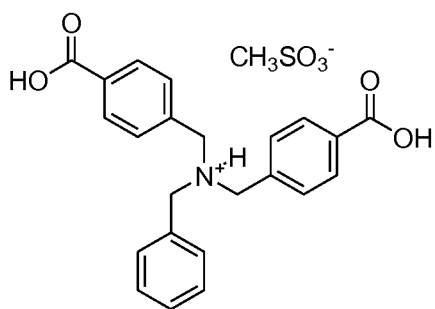
,



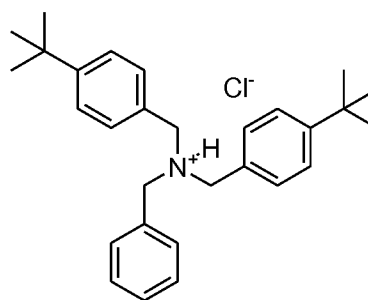
,



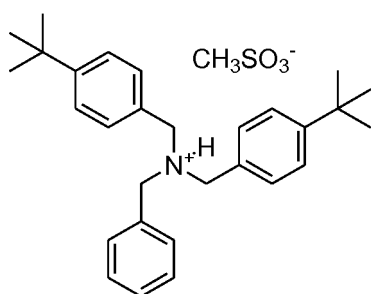
,



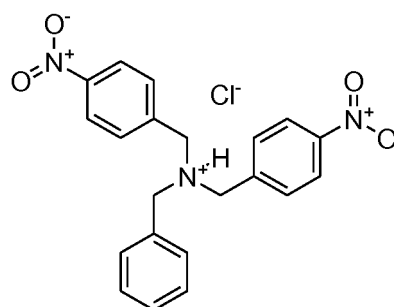
,



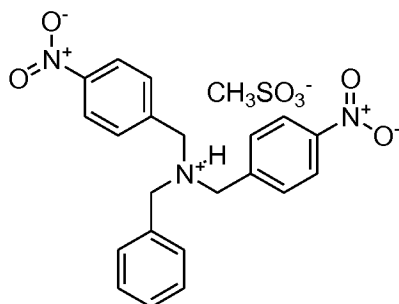
,



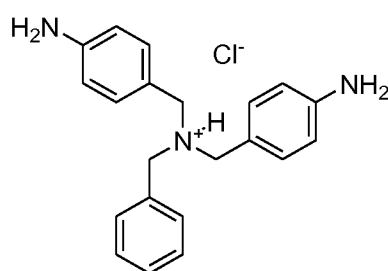
,



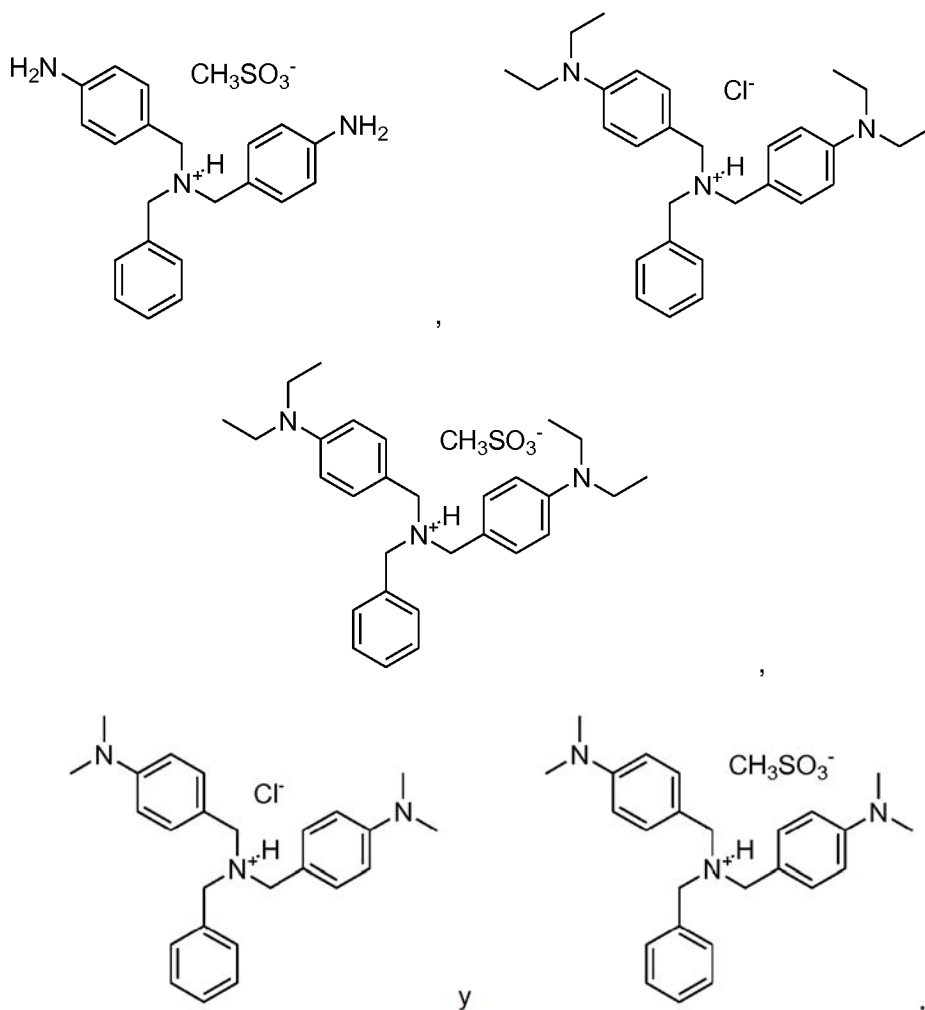
,



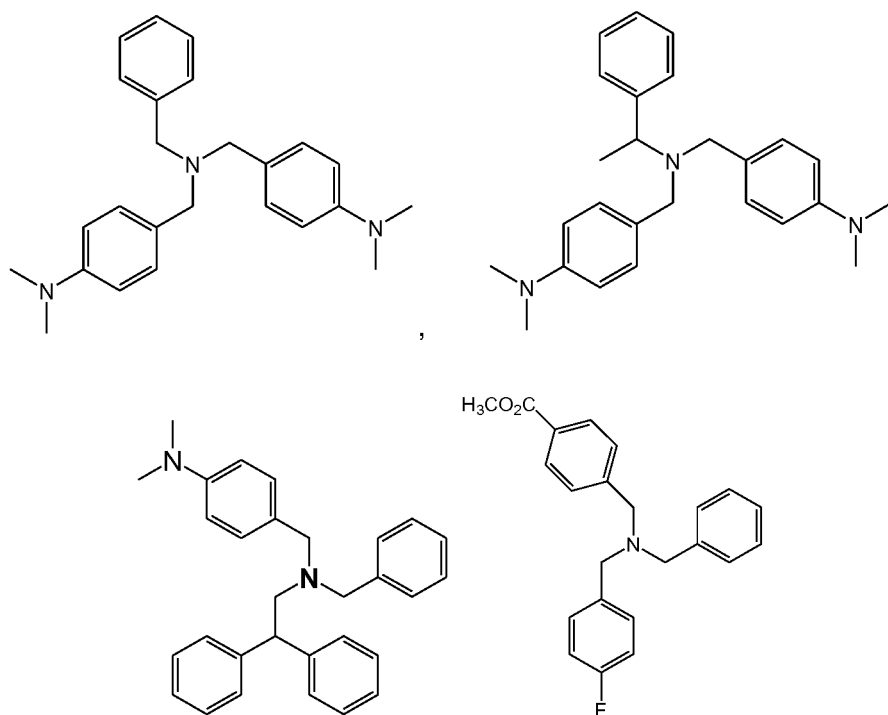
,



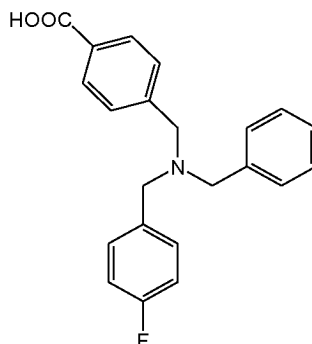
,



Los nuevos compuestos preferidos de fórmula (I) para uso en terapia son:



y



5

10

Debe entenderse que cuando las realizaciones preferidas mencionadas anteriormente no son mutuamente excluyentes, pueden combinarse entre sí. Por ejemplo, el experto entendería que las realizaciones preferidas anteriores en las que Ar^i (por ejemplo, Ar^1) denota fenilo opcionalmente sustituido con un R pueden combinarse con las realizaciones preferidas en las que R denota independientemente F, Cl, CF_3 , OR^1 , $C(=O)Y$, alquilo C_1-C_4 o alquil-fenilo C_1-C_4 . Lo mismo se aplica a las otras realizaciones preferidas no excluyentes entre sí mencionadas anteriormente. El experto entendería qué realizaciones serían mutuamente excluyentes y, por lo tanto, serían fácilmente capaces de determinar las combinaciones de realizaciones preferidas que se contemplan en la presente solicitud.

15

Como se usa en el presente documento, se pretende que "alquilo" o "alquileno" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo C_1-C_6 " pretende incluir grupos alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . Los ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo.

20

Por "haloalquilo" se entiende grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por F, Cl, Br o I. Preferentemente, haloalquilo se refiere a perfluoroalquilo.

25

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, que incluyen sistemas de anillo mono, bi o policíclicos. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo, adamantilo y similares. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo.

30

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo", pretende indicar un resto aromático que contiene, si se especifica, el número especificado de átomos con al menos uno de los átomos en el anillo seleccionado entre N, O o S. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isooxazol, benzofurano, isobenzofurano, indol, isoindol, benzotiofeno, benzo[c]tiofeno, benzimidazol, indazol, purina, benzoxazol, benzotiazol, piridina, pirimidina, pirazina, pirazidina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina y cinnolina.

35

Se observa que los compuestos de fórmula (I), (Ia) y (II) actúan de manera selectiva sobre e interrumpen la interacción fosfolambano-AKAP18 δ , lo que indica que podrían ser útiles como agentes cardioprotectores después de un infarto de miocardio.

40

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (II) para su uso en el tratamiento o la prevención de la insuficiencia cardíaca congénita, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca posterior a infarto, insuficiencia cardíaca congestiva, daño por reperfusión, cardiomiopatía dilatada o arritmia.

45

Varios de los ejemplos muestran que la regulación de la actividad de SERCA2 proporcionada por los compuestos de la invención se asocia con su efecto en la señalización de PKA de tipo II.

50

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" se refiere a la reducción, alivio o eliminación, preferentemente hasta niveles normales, de uno o más de los síntomas de dicha enfermedad, trastorno o afección que se está tratando, por ejemplo, presión arterial normal, función cardíaca, etc., con respecto a los síntomas antes del tratamiento. En los casos donde no se indica explícitamente, el tratamiento abarca la prevención. "Prevenir" se refiere a una prevención absoluta, es decir, mantenimiento de niveles normales con respecto al alcance o la aparición de un síntoma particular (por ejemplo, hipertensión) o la reducción o alivio del alcance o el tiempo (por ejemplo, retraso) del inicio de ese síntoma.

Preferentemente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (II) para su uso en el tratamiento del infarto de miocardio.

5 Preferentemente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (II) para su uso en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Preferentemente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (II) para su uso en la protección frente al daño por reperfusión.

10 Preferentemente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (II) para su uso en la protección frente a la insuficiencia cardíaca posterior a infarto.

Preferentemente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (II) para su uso en la protección frente a la insuficiencia cardíaca congénita.

15 Preferentemente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (II) para su uso en la protección frente a la cardiomiopatía dilatada.

20 Preferentemente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (II) para su uso en la protección contra la insuficiencia cardíaca con arritmia.

Preferentemente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (II) para su uso en la prevención de la arritmia.

25 Los sujetos que pueden tratarse son preferentemente mamíferos, preferentemente seres humanos y animales de compañía o agrícolas, tales como perros, gatos, monos, caballos, ovejas, cabras, vacas, conejos, ratas y ratones.

Los mamíferos preferidos son los seres humanos.

30 Como se muestra mediante los ejemplos más adelante, los compuestos de la invención son capaces de influenciar la fosforilación del fosfolambano. Se considera que es la primera vez que se ha modulado esta actividad en esta diana mediante restos químicos.

35 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 y uno o más excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el ingrediente ha de ser compatible con otros ingredientes en la composición, así como fisiológicamente aceptable para el receptor.

40 Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la invención pueden formularse de un modo convencional usando ingredientes fácilmente disponibles. Por lo tanto, puede incorporarse el principio activo, opcionalmente junto con otras sustancias activas como una preparación combinada, con uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes convencionales, para producir preparaciones galénicas convencionales tales como comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones (en forma de líquidos de inyección o infusión), emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma de un sólido o en un medio líquido), pomadas, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles, polvos envasados estériles y similares. También pueden usarse polímeros biodegradables (tales como poliésteres, polianhídridos, ácidos poliláctico o ácido poliglicólico) para implantes sólidos. Las composiciones pueden estabilizarse mediante el uso de liofilización, subenfriamiento o Permazyme.

50 Los excipientes, vehículos o diluyentes adecuados son lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, carbonato de calcio, lactosa de calcio, almidón de maíz, aglinatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, la celulosa, jarabe acuoso, agua, agua/etanol, agua/glicol, agua/polietileno, glicol, propilenglicol, metilcelulosa, hidroxibenzoatos de metilo, hidroxibenzoatos de propilo, talco, 55 estearato de magnesio, aceite mineral o sustancias grasas tales como grasa dura o mezclas adecuadas de los mismos. También pueden usarse agentes para obtener formulaciones de liberación sostenida, tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa o acetato de polivinilo. Las composiciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes que aumentan la viscosidad, agentes colorantes, agentes de granulación, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes osmóticoactivos, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, 60 potenciadores de la adsorción, por ejemplo, para administración nasal (sales biliares, lecitinas, tensioactivos, ácidos grasos, quelantes) y similares. Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar la liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en la técnica.

65 El principio activo en dichas composiciones puede comprender de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente

un 99 % en peso de la formulación, preferentemente, de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 50 %, por ejemplo, un 10 %.

5 La invención también abarca composiciones farmacéuticas como se han descrito anteriormente para su uso como medicamento.

La administración puede ser mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica médica, incluyendo, por ejemplo, administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal o intravenosa), percutánea, bucal, rectal o tópica o administración por inhalación.

10 Las vías de administración preferidas son administración oral y administración intravenosa. Por lo tanto, las formulaciones preferidas para la composición de la invención son en forma de un comprimido, una cápsula o una solución intravenosa.

15 Los comprimidos se preparan normalmente mediante compresión directa o un proceso de granulación, por ejemplo, usando tecnología de lecho fluido convencional. Los comprimidos se recubren preferentemente con recubrimiento de película u otro recubrimiento, tal como recubrimiento entérico.

20 Las cápsulas son preferentemente cápsulas de gelatina.

La composición para inyección puede ser una solución lista para usar o un material seco que ha de disolverse antes de su administración. Todas las composiciones intravenosas son estériles. Puede usarse cualquier método de esterilización, tal como esterilización por calor y preparación aséptica.

25 Las composiciones para su uso en la invención pueden contener el compuesto de fórmula (I) en forma de una sal fisiológicamente aceptable del mismo. Dichas sales pueden ser normalmente de HCl, HBr, sal de sulfato, sal de fosfato, sal de nitrato y sales con ácidos sulfónicos, como por ejemplo, ácido metanosulfónico. Otras sales incluyen sales orgánicas, como acetato, citrato y fumarato. Para administración intravenosa, se prefiere la forma de sal del compuesto de fórmula (I).

30 La dosis unitaria variará dependiendo de la elección del compuesto y de la enfermedad o trastorno que se esté tratando.

35 Normalmente, la dosis unitaria variará de 0,1 mg a 500 mg; más preferentemente, de 1 mg a 300 mg. Una dosis diaria típica será de 0,1 mg a 2 gramos, más preferentemente de 1 mg a 1 g, aún más preferentemente, de 1 mg a 600 mg.

Las dosis diarias típicas por kg de peso corporal del paciente varían de 5 mg/kg/día a 50 mg/kg/día, preferentemente, de 10 mg/kg/día a 40 mg/kg/día.

40 Normalmente, el peso del comprimido o la cápsula es de entre 70 mg y 1 gramo. Normalmente, el volumen de inyección o infusión es de entre 0,3 ml y 500 ml.

La pauta posológica variará dependiendo de la situación clínica. La dosificación media típica será una vez, dos veces o tres veces al día, preferentemente una vez o dos veces al día.

45 La dosis precisa del compuesto activo que se va a administrar y la duración del ciclo de tratamiento, obviamente, dependerá de una serie de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del paciente, la afección específica que requiera tratamiento y su gravedad y la vía de administración.

50 Los compuestos de fórmula (I) normalmente presentan un valor de CE_{50} (determinado mediante el ensayo AlphaScreen descrito en los ejemplos) de 200 μ M o menor, preferentemente de 100 μ M o menor, más preferentemente de 50 μ M o menor, más preferentemente de 25 μ M o menor, lo más preferentemente de 10 μ M o menor, tal como de 5 μ M o menor.

55 El método de tratamiento divulgado en el presente documento puede combinarse ventajosamente con la administración de uno o más principios activos que son eficaces en el tratamiento del trastorno o la afección que se va a tratar. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas para su uso en la invención pueden contener adicionalmente uno o más de dichos principios activos.

60 Se prefiere particularmente la coadministración con otros fármacos cardiovasculares. Por ejemplo, es preferible coadministrar los compuestos de fórmula (I) con fármacos que tratan la hipertensión, insuficiencia cardíaca, arritmia y después de un infarto. Es más preferible coadministrar los compuestos de fórmula (I) con fármacos que tratan la hipertensión, insuficiencia cardíaca, arritmia y el síndrome por reperusión después de un infarto de miocardio.

65 Los fármacos más preferidos para su administración junto con los compuestos de fórmula (I) son betabloqueantes, antagonistas de calcio, inhibidores de ACE, bloqueadores de ATII/- y fármacos antiarrítmicos.

Los siguientes ejemplos se proporcionan solamente como ilustración en la que las figuras a las que se hace referencia son las siguientes:

Figura 1: Configuración de GST-AKAP18δ: Ensayo de interacción de PLB-biotina mediante AlphaScreen (A) y titulación cruzada de las preparaciones de GST-AKAP18δ y PLB biotinilado (B)

Figura 2: Curvas de respuesta a la concentración del compuesto 2b en el ensayo AlphaScreen de AKAP18δ-PLB. La concentración del compuesto (eje x) es logarítmica.

Figura 3: Curvas de respuesta a la concentración del compuesto 2g en el ensayo AlphaScreen de AKAP18δ-PLB. La concentración del compuesto (eje x) es logarítmica.

Figura 4: Curvas de respuesta a la concentración del compuesto 3b en el ensayo AlphaScreen de AKAP18δ-PLB. La concentración del compuesto (eje x) es logarítmica.

Figura 5: Curvas de respuesta a la concentración del compuesto 3c en el ensayo AlphaScreen de AKAP18δ-PLB. La concentración del compuesto (eje x) es logarítmica.

Figura 6: Curvas de respuesta a la concentración del compuesto 3d en el ensayo AlphaScreen de AKAP18δ-PLB. La concentración del compuesto (eje x) es logarítmica.

Figura 7: La interrupción del complejo AKAP185-PLB tiene influencia sobre la fosforilación de PLB-Ser¹⁶. Cardiomiocitos de rata neonata tratados con compuestos 24 horas antes de la estimulación con isoprenalina (100 nM, 5 minutos). El histograma muestra niveles de Ser¹⁶-PLB fosforilado cuantificados mediante densitometría, en relación con los niveles de actina.

Figura 8: Porcentaje de viabilidad después de 24 horas de incubación con compuestos sintetizados.

Figura 9: La interrupción del complejo AKAP18δ-PLB tiene influencia sobre la fosforilación de PLB-Ser¹⁶. Cardiomiocitos de rata neonata tratados con el compuesto 2g (A) o 3d (C) 24 horas antes de la estimulación con isoprenalina (100 nM, 5 minutos). Cardiomiocitos de rata adulta tratados con compuesto 2g (B) 1 hora antes de la estimulación con isoprenalina (10 nM, 5 minutos). Los histogramas muestran niveles de Ser¹⁶-PLB fosforilado cuantificados mediante densitometría en transferencias de Western (en relación con los niveles de actina).

Figura 10: El compuesto 2g regula la actividad de SERCA2. Se llevó a cabo una nueva técnica basada en pinzamiento zonal para evaluar directamente la actividad de SERCA independientemente de la estimulación del receptor en cardiomiocitos intactos. Dializando cardiomiocitos con un nivel fijo de AMPc con y sin presencia de compuesto 2g, los datos preliminares indican la capacidad del compuesto 2g para regular la actividad de SERCA2 en cardiomiocitos adultos intactos.

Ejemplos

Los compuestos de los ejemplos 2-5, 10, 11 y 13 (es decir, los compuestos 2a-2d, 3a, 3b y 3d) no forman parte de la invención.

Ensayo de unión

Se determinaron condiciones de ensayo estables y óptimas mediante titulación cruzada de GST-AKAP18δ y PLB biotinilado usando 10 µg/ml de perlas aceptoras de glutatión y 10 µg/ml de perlas donantes de estreptavidina en un ensayo AlphaScreen. La longitud de onda de excitación fue de 680 nm, siendo la longitud de onda de emisión de 520-560 nm. Se registró la intensidad de la señal en cada pocillo y se seleccionó la concentración óptima de uso como la concentración antes del pico de la señal. La configuración del ensayo y los resultados de la titulación cruzada se muestran en las figuras 1A y 1B.

Se determinó que las concentraciones para dar una señal fiable eran de entre 2 y 16 nM para AKAP18δ-GST y de 4 y 20 nM de PLB-biotina para las preparaciones relevantes de proteína, por ejemplo, 4 nM y 20 nM, respectivamente.

Ejemplo 1, Exploración

Se exploró una biblioteca de compuestos que consistía en 79.000 compuestos de molécula pequeña diferentes con el ensayo anterior. Se identificó que los siguientes compuestos de fórmula (I) tenían valores de CE₅₀ relativamente bajos (2,0 µM-137 µM).

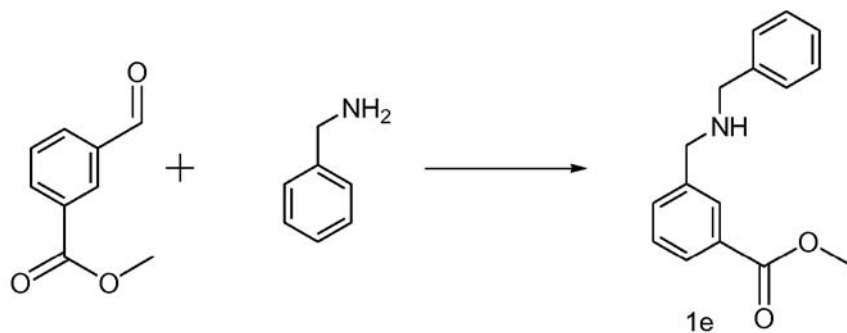
Tabla 1 Grupo de compuestos de fórmulas (I)

Estructura	CE ₅₀	Estructura	CE ₅₀
	7,5 µM		29,6 µM
	3,8 µM		2,9 µM
	22,2 µM		2,0 µM

Ejemplos de síntesis

5 Síntesis del intermedio 5

Preparación de 4-((bencilamino)metil)benzoato de metilo



Fórmula química: C₁₆H₁₇NO₂
Peso molecular: 255,3

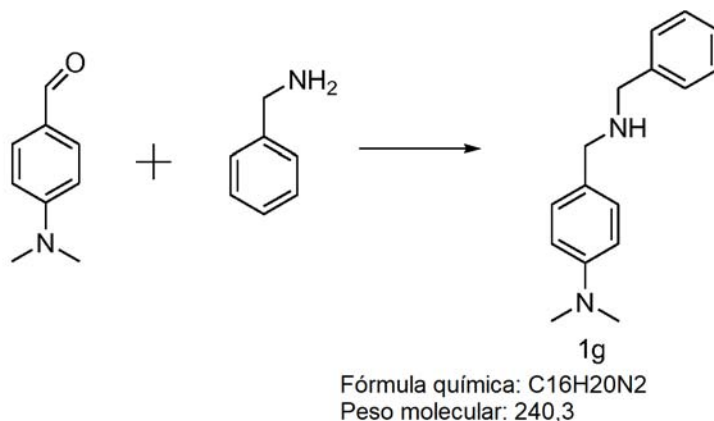
10

A un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética (0,215 g, 2 mmol) se le añadieron bencilamina y 3-formilbenzoato de metilo (0,41 g, 2,5 mmol) junto con 10 ml de metanol, NaCNBH₃ (0,16 g, 2,5 mmol) y unos pocos gránulos de tamices moleculares de 4 Å. La solución se agitó durante 2-12 horas a temperatura ambiente y el progreso

de la reacción se controló por cromatografía de capa fina (TLC). Después de la filtración la solución se concentró *al vacío* y el líquido resultante se diluyó con 50 ml de diclorometano y se extrajo con 3x50 ml de HCl 0,05 M. La capa acuosa combinada se hizo básica con NaOH hasta el pH 10-11 y la solución se extrajo con 2x150 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar 4-((bencilamino)metil)benzoato de metilo en forma de un aceite de color pardo claro. Rendimiento: 0,37 g (36 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (2H, m), 7,59 (1H, d), 7,36 (6H, m), 3,94 (3H, s), 3,87 (2H, s), 3,83 (2H, s) RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 167,3, 140,9, 140,3, 132,9, 130,4, 129,4, 128,6, 128,4, 128,3, 127,2, 53,4, 52,9, 52,2.

Síntesis del intermedio 6

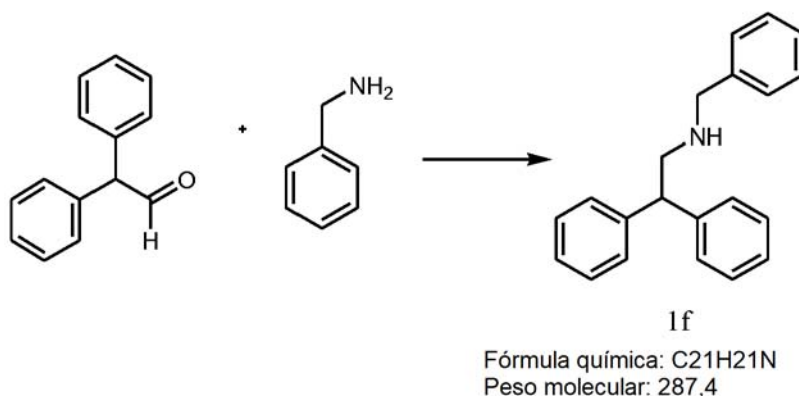
Preparación de 4-((bencilamino)metil)-*N,N*-dimetilanilina



A un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, se le añadieron bencilamina (1,07 g, 10 mmol) y 4-(dimetilamino)benzaldehído (1,79 g, 12 mmol) junto con 10 ml de metanol, NaCNBH₃ (0,76 g, 12 mmol) y unos pocos gránulos de tamices moleculares de 4 Å. La solución se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controló por cromatografía de capa fina (TLC). Después de la filtración la mezcla se concentró *al vacío* y 300 mg del producto en bruto se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/CH₂Cl₂ (1:9) dando 4-((bencilamino)metil)-*N,N*-dimetilanilina en forma de un aceite de color amarillo/pardo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,34 (5H, m), 7,19 (2H, d), 6,68 (2H, d), 3,81 (2H, s), 3,75 (2H, s), 2,92 (6H, s).

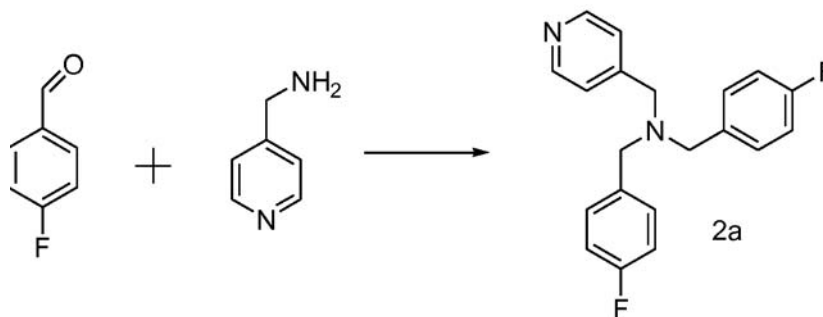
Síntesis del intermedio 8

Preparación de *N*-bencil-2,2-difeniletanamina



A un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, se le añadieron bencilamina (0,86 g, 8 mmol) y difenilacetaldehído (1,96 g, 10 mmol) junto con 10 ml de metanol, NaCNBH₃ (0,64 g, 10 mmol) y unos pocos gránulos de tamices moleculares de 4 Å. La solución se agitó durante 2-12 horas a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controló por cromatografía de capa fina (TLC). Después de la filtración la mezcla se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/CH₂Cl₂ (1:9) dando *N*-bencil-2,2-difeniletanamina en forma de un aceite viscoso de color amarillo. Rendimiento: 0,45 g (20 %), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,19 (15H, m), 4,16 (1H, m), 3,74 (2H, s), 3,18 (2H, m), RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 142,5, 139,7, 128,3, 128,1, 128, 127,8, 126,7, 126,3, 125,8, 53,5, 50,9.

Ejemplo 2

Preparación de *N,N*-bis(4-fluorobencil)-1-(piridin-4-il)metanamina

Fórmula química: C₂₀H₁₈F₂N₂
 Peso molecular: 324,4

5

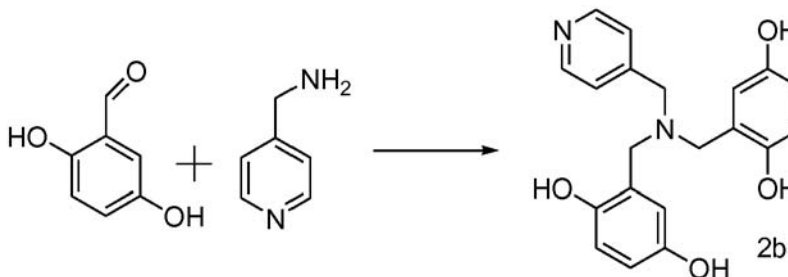
A un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, se le añadieron 4-picolilamina (0,43 g, 4 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (1,12 g, 9 mmol) junto con 10 ml de metanol, NaCNBH₃ (0,57 g, 9 mmol) y unos pocos gránulos de tamices moleculares de 4 Å. La solución se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controló por cromatografía de capa fina (TLC). Después de la filtración la mezcla se concentró *al vacío* y el líquido resultante se diluyó con 50 ml de diclorometano y se extrajo con 3x50 ml de HCl 0,05 M. La capa acuosa combinada se hizo básica con NaOH hasta que el pH fue 10-11 y la solución se extrajo con 2x150 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar *N,N*-bis(4-fluorobencil)-1-(piridin-4-il)metanamina en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 0,49 g (38 %) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,53 (2H, d), 7,17 (10H, m), 3,76 (4H, d), 2,34 (2H, s), RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 163,4, 160,1, 149,4, 148,9, 135,1, 135, 129,4, 129,3, 128,3, 122,7, 115,1, 114,8, 64,1, 52,1, 51,4.

10

15

Ejemplo 3

Preparación de 2,2'-(((piridin-4-ilmetil)azanedil)bis(metileno))bis(benceno-1,4-diol)



Fórmula química: C₂₀H₂₀N₂O₄
 Peso molecular: 352,4

A un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, se le añadieron 4-picolilamina (0,43 g, 4 mmol) y 2,5-dihidroxibenzaldehído (1,24 g, 9 mmol) junto con 10 ml de metanol, NaCNBH₃ (0,57 g, 9 mmol) y unos pocos gránulos de tamices moleculares de 4 Å. La solución se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controló por cromatografía de capa fina (TLC). Después de la filtración la mezcla se concentró *al vacío* y el líquido resultante se diluyó con 50 ml de diclorometano y se extrajo con 3x50 ml de HCl 0,05 M. La capa acuosa combinada se hizo básica con NaOH hasta que el pH fue 10-11 y la solución se extrajo con 2x150 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar 2,2'-(((piridin-4-ilmetil)azanedil)bis(metileno))bis(benceno-1,4-diol) en forma de un aceite altamente viscoso de color pardo oscuro. Rendimiento: 0,88 g (62 %) RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 8,5 (5H, m), 7,35 (4H, m), 6,55 (8H, m), 3,69 (3H, d), 3,16 (4H, s), RMN ¹³C (75 MHz, DMSO): δ 150,6, 150,4, 150, 149,3, 126,1, 124,8, 124,7, 123,9, 116,6, 116,5, 116,3, 114,8, 60, 51,5, 49,8, 49,5.

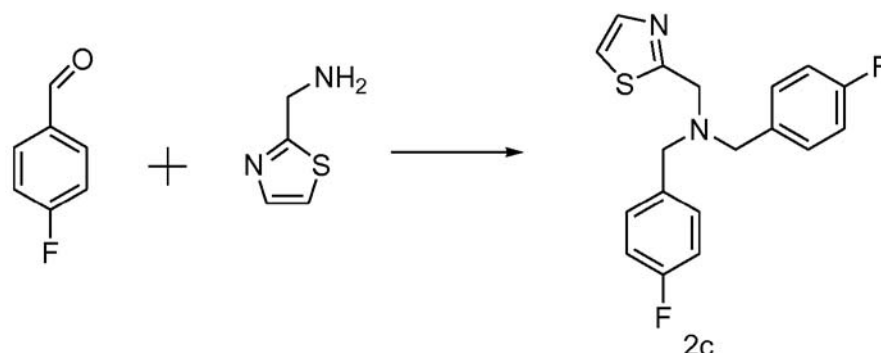
25

30

35

Ejemplo 4

Preparación de *N,N*-bis(4-fluorobencil)-1-(tiazol-2-il)metanamina

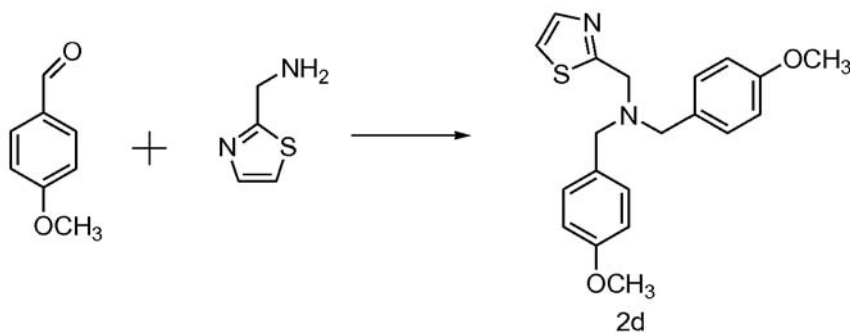


Fórmula química: C₁₈H₁₆F₂N₂S
Peso molecular: 330,4

A un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, se le añadieron 2-(aminometil)tiazol (0,46 g, 4 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (1,12 g, 9 mmol) junto con 10 ml de metanol, NaCNBH₃ (0,57 g, 9 mmol) y unos pocos gránulos de tamices moleculares de 4 Å. La solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controló por cromatografía de capa fina (TLC). Después de la filtración la mezcla se concentró *al vacío* y el líquido resultante se diluyó con 50 ml de diclorometano y se extrajo con 3x50 ml de HCl 0,05 M. La capa acuosa combinada se hizo básica con NaOH hasta que el pH fue 10-11 y la solución se extrajo con 2x150 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar *N,N*-bis(4-fluorobencil)-1-(tiazol-2-il)metanamina en forma de un aceite de color pardo oscuro. Rendimiento: 0,91 g (69 %), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,73 (1H, d), 7,32 (5H, m), 7,04 (4H, m), 4,67 (2H, s), 4,14 (2H, s), 3,86 (2H, s), RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 171,7, 164, 163,8, 160,8, 160,6, 142,7, 135,5, 135,4, 129,9, 129,8, 128,8, 119, 115,6, 115,5, 115,3, 115,2, 64,6, 52,5, 50,2.

Ejemplo 5

Preparación de *N,N*-bis(4-metoxibencil)-1-(tiazol-2-il)metanamina

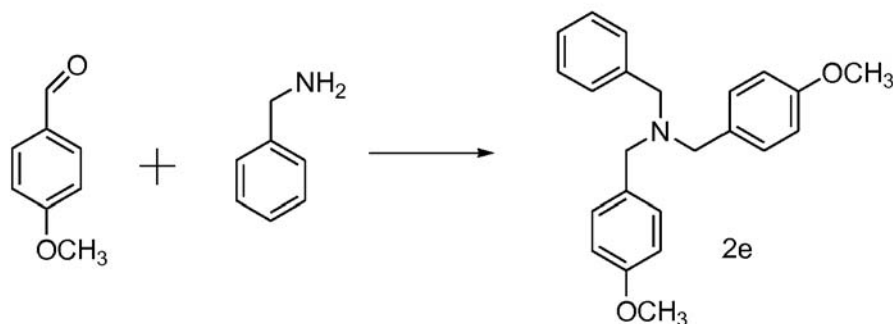


Fórmula química: C₂₀H₂₂N₂O₂S
Peso molecular: 354,5

A un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, se le añadieron 2-(aminometil)tiazol (0,46 g, 4 mmol) y 4-metoxibenzaldehído (1,22 g, 9 mmol) junto con 10 ml de metanol, NaCNBH₃ (0,57 g, 9 mmol) y unos pocos gránulos de tamices moleculares de 4 Å. La solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controló por cromatografía de capa fina (TLC). Después de la filtración la mezcla se concentró *al vacío* y el líquido resultante se diluyó con 50 ml de diclorometano y se extrajo con 3x50 ml de HCl 0,05 M. La capa acuosa combinada se hizo básica con NaOH hasta que el pH fue 10-11 y la solución se extrajo con 2x150 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar *N,N*-bis(4-metoxibencil)-1-(tiazol-2-il)metanamina en forma de un aceite de color pardo claro. Rendimiento: 1 g (70 %), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,73 (1H, d), 7,29 (5H, m), 6,9 (4H, m), 4,62 (2H, s), 4,13 (2H, s), 3,81 (8H, s), RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 172, 159,2, 158,9, 142,6, 133,4, 131,8, 129,5, 128,7, 118,9, 114, 65, 55,4, 52,7, 50,1.

Ejemplo 6

Preparación de *N*-bencil-*N*-(4-metoxibencil)-1-(4-metoxifenil)metanamina

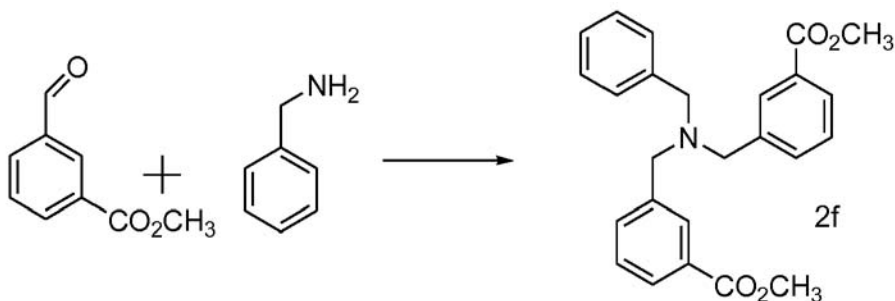


Fórmula química: C₂₃H₂₅NO₂
Peso molecular: 347,5

A un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, se le añadieron bencilamina (0,43 g, 4 mmol) y 4-metoxibenzaldehído (1,22 g, 9 mmol) junto con 10 ml de metanol, NaCNBH₃ (0,57 g, 9 mmol) y unos pocos gránulos de tamices moleculares de 4 Å. La solución se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controló por cromatografía de capa fina (TLC). Después de la filtración la mezcla se concentró *al vacío* y el líquido resultante se diluyó con 50 ml de diclorometano y se extrajo con 3x50 ml de HCl 0,05 M. La capa acuosa combinada se hizo básica con NaOH hasta que el pH fue 10-11 y la solución se extrajo con 2x150 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar N-bencil-N-(4-metoxibencil)-1-(4-metoxifenil)metanamina en forma de un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 0,29 g (20 %), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,35 (9H, m), 6,91 (4H, m), 3,8 (12H, m), RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 159,2, 140,9, 133, 129,9, 129,2, 128,9, 128,7, 127,5, 114,5, 114,3, 65,6, 55,8, 53,6, 53,1.

Ejemplo 7

Preparación de 4,4'-((bencilazanedil)bis(metileno))dibenzoato de dimetilo

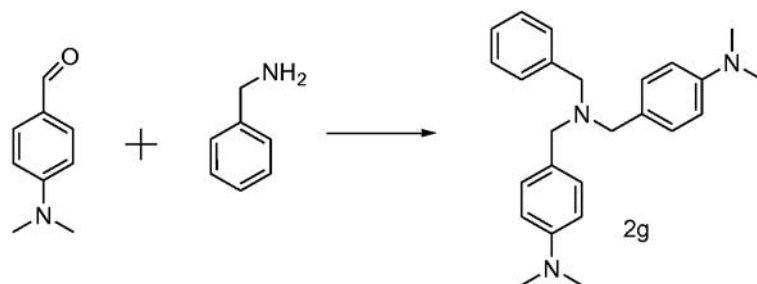


Fórmula química: C₂₅H₂₅NO₄
Peso molecular: 403,5

A un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética (0,107 g, 1 mmol) se le añadieron bencilamina y 3-formilbenzoato de metilo (0,49 g, 3 mmol) junto con 10 ml de metanol, NaCNBH₃ (0,19 g, 3 mmol) y unos pocos gránulos de tamices moleculares de 4 Å. La solución se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controló por cromatografía de capa fina (TLC). Después de la filtración la mezcla se concentró *al vacío* y el líquido resultante se diluyó con 20 ml de diclorometano y se extrajo con 3x20 ml de HCl 0,05 M. La capa acuosa combinada se hizo básica con NaOH hasta que el pH fue 10-11 y la solución se extrajo con 3x60 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar 4,4'-((bencilazanedil)bis(metileno))dibenzoato de dimetilo en forma de un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 0,14 g (18 %), RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 169,3, 167,1, 141,5, 140,7, 140, 132,9, 131,5, 130,5, 130,4, 129,4, 128,9, 128,7, 128,6, 128,4, 128,3, 128, 127,2, 64,8, 53,3, 52,8, 52,3, 52,4.

Ejemplo 8

Preparación de 4-((bencil(4-(dimetilamino)bencil)amino)metil)-N,N-dimetilanilina

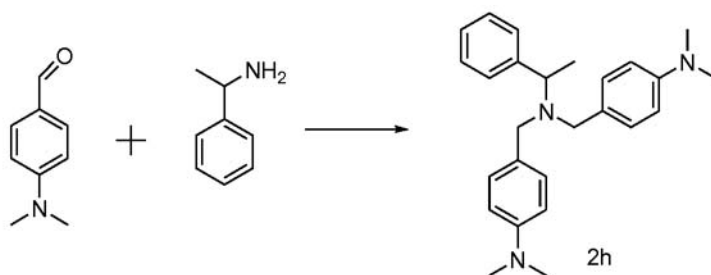


Fórmula química: C₂₅H₃₁N₃
Peso molecular: 373,5

A un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, se le añadieron bencilamina (0,43 g, 4 mmol) y 4-(dimetilamino)benzaldehído (1,6 g, 10,7 mmol) junto con 10 ml de metanol, NaCNBH₃ (0,57 g, 9 mmol) y unos pocos gránulos de tamices moleculares de 4 Å. La solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controló por cromatografía de capa fina (TLC). Después de la filtración la mezcla se concentró *al vacío* y 100 mg del producto en bruto se purificaron por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/CH₂Cl₂ (1:9) dando 4-((bencil(4-(dimetilamino)bencil)amino)metil)-N,N-dimetilanilina en forma de un aceite altamente viscoso de color pardo. RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 150,3, 140,9, 130,2, 129,3, 128,6, 128,3, 127,1, 113,1, 57,9, 57,5, 41,4.

Ejemplo 9

Preparación de 4-(((4-(dimetilamino)bencil)(1-feniletil)amino)metil)-N,N-dimetilanilina

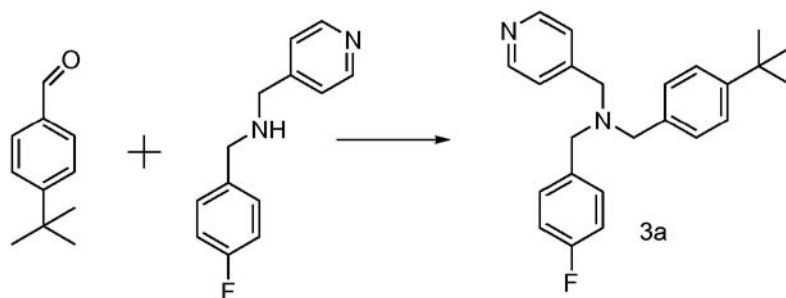


Fórmula química: C₂₆H₃₃N₃
Peso molecular: 387,6

Dentro de un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética se pesaron 1-feniletilamina (0,48 g, 4 mmol) y 4-(dimetilamino)benzaldehído (1,34 g, 9 mmol) y se añadieron 10 ml de metanol, NaCNBH₃ (0,57 g, 9 mmol) y unos pocos gránulos de tamices moleculares de 4 Å. La solución se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controló por cromatografía de capa fina (TLC). Después de la filtración la mezcla se concentró *al vacío* y 100 mg del producto en bruto se purificaron por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/CH₂Cl₂ (1:9) dando 4-(((4-(dimetilamino)bencil)(1-feniletil)amino)metil)-N,N-dimetilanilina en forma de un aceite altamente viscoso de color pardo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,28 (10H, m), 3,72 (2H, d), 3,84 (1H, c), 2,94 (6H, s), 2,19 (12H, s), 1,38 (3H, d), RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 150, 146,1, 145,5, 129,3, 129,2, 128,6, 128,4, 127,1, 126,9, 125,4, 112,9, 57,4, 51,1, 40,9, 25,5, 24,4.

Ejemplo 10

Preparación de N-(4-(*terc*-butil)bencil)-N-(4-fluorobencil)-1-(piridin-4-il)metanamina

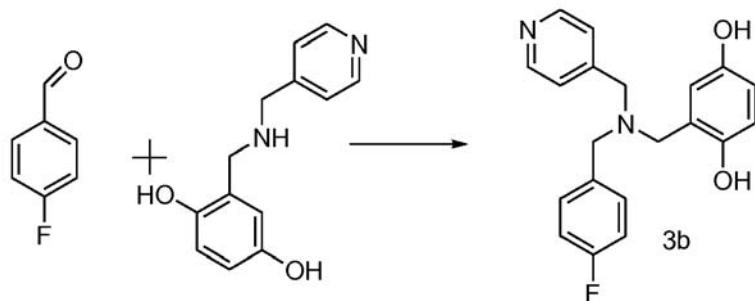


Fórmula química: C₂₄H₂₇FN₂
Peso molecular: 362,5

A un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, se le añadieron el Intermedio 1 (0,66 g, 3 mmol) y 4-*tert*-butilbenzaldehído (1,29 g, 8 mmol) junto con 10 ml de metanol, NaCNBH₃ (0,50 g, 8 mmol) y unos pocos gránulos de tamices moleculares de 4 Å. La solución se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controló por cromatografía de capa fina (TLC). Después de la filtración la mezcla se concentró *al vacío* y el líquido resultante se diluyó con 30 ml de diclorometano y se extrajo con 3x30 ml de HCl 0,05 M. La capa acuosa combinada se hizo básica con NaOH hasta que el pH fue 10-11 y la solución se extrajo con 2x100 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar *N*-(4-(*tert*-butil)encil)-*N*-(4-fluorobencil)-1-(piridin-4-il)metanamina en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 0,19 g (18 %), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,57 (2H, d), 7,2 (10H, m), 3,81 (4H, d), 3,55 (2H, m), 1,3 (9H, m), RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 149,6, 149, 135,2, 129,4, 129,3, 126,6, 125,2, 125, 123,3, 122,7, 115,1, 114,9, 52,1, 51,5, 31,1, 29,4.

Ejemplo 11

Preparación de 2-(((4-fluorobencil)(piridin-4-ilmetil)amino)metil)benceno-1,4-diol

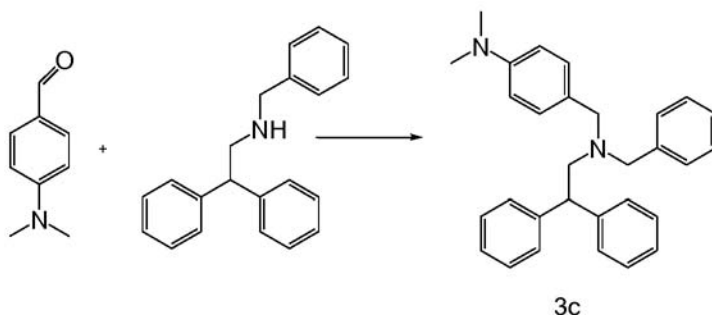


Fórmula química: C₂₀H₁₉FN₂O₂
Peso molecular: 338,4

A un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, se le añadieron el Intermedio 3 (0,23 g, 1 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (0,37 g, 3 mmol) junto con 10 ml de metanol, NaCNBH₃ (0,19 g, 3 mmol) y unos pocos gránulos de tamices moleculares de 4 Å. La solución se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controló por cromatografía de capa fina (TLC). Después de la filtración la mezcla se concentró *al vacío* y el líquido resultante se diluyó con 30 ml de diclorometano y se extrajo con 3x30 ml de HCl 0,05 M. La capa acuosa combinada se hizo básica con NaOH hasta que el pH fue 10-11 y la solución se extrajo con 2x100 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar 2-(((4-fluorobencil)(piridin-4-ilmetil)amino)metil)benceno-1,4-diol en forma de un aceite de color pardo. Rendimiento: 0,39 g (100 %), RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 8,51 (2H, d), 7,36 (4H, m), 7,14 (2H, m), 6,80 (1H, s), 6,60 (1H, s), 6,48 (1H, s), 3,32 (6H, s), RMN ¹³C (75 MHz, DMSO): δ 149,9, 149,6, 148,2, 148, 138,7, 134,6, 130,5, 130,4, 128,4, 128,3, 124,4, 123,5, 115,7, 115,6, 115,2, 114,9, 114,6, 114,3, 62,1, 56,5, 56, 52,1.

Ejemplo 12

Preparación de 4-((bencil(2,2-difeniletil)amino)metil)-*N,N*-dimetilanilina

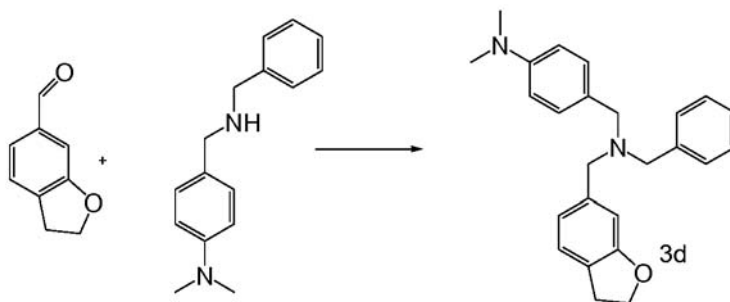


Fórmula química: $C_{30}H_{32}N_2$
Peso molecular: 420,6

A un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, se le añadieron el Intermedio 8 (0,24 g, 0,83 mmol) y 4-(dimetilamino)benzaldehído (0,18 g, 1,2 mmol) junto con 10 ml de metanol, $NaCNBH_3$ (0,10 g, 1,59 mmol) y unos pocos gránulos de tamices moleculares de 4 Å. La solución se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controló por cromatografía de capa fina (TLC). Después de la filtración la mezcla se concentró *al vacío* y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/ CH_2Cl_2 (1:9) dando 4-((bencil(2,2-difeniletil)amino)metil)-*N,N*-dimetilanilina en forma de un aceite de color amarillo. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,15 (15H, m), 6,91 (2H, d), 6,57 (2H, d), 4,17 (1H, t), 3,47 (4H, d), 2,96 (2H, d), 2,84 (6H, s).

Ejemplo 13

Preparación de 4-((bencil((2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metil)amino)metil)-*N,N* dimetilanilina

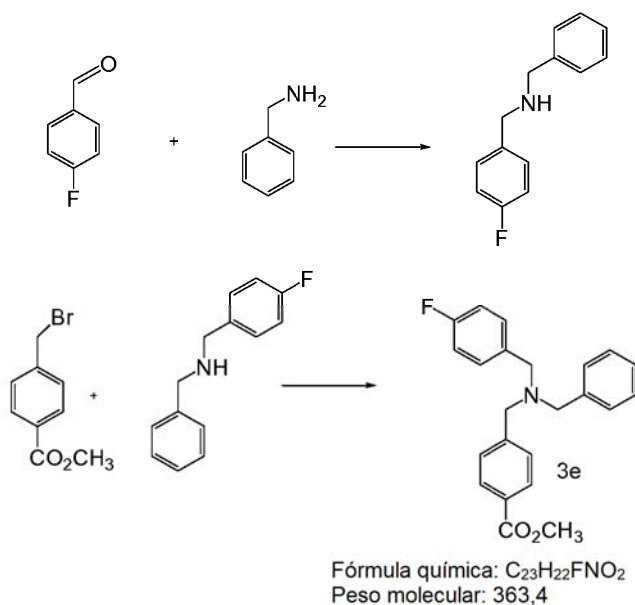


Fórmula química: $C_{25}H_{28}N_2O$
Peso molecular: 372,5

A un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, se le añadieron el Intermedio 6 (0,4 g, 1,4 mmol) y 2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxaldehído (0,37 g, 2,5 mmol) junto con 10 ml de metanol, $NaCNBH_3$ (0,16 g, 2,5 mmol) y unos pocos gránulos de tamices moleculares de 4 Å. La solución se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controló por cromatografía de capa fina (TLC). Después de la filtración la mezcla se concentró *al vacío* y 100 mg del producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 5-10 % en diclorometano dando 4-((bencil((2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metil)amino)metil)-*N,N*-dimetilanilina en forma de un aceite viscoso de color amarillo. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,22 (9H, m), 7,02 (1H, d), 6,64 (2H, d), 4,47 (2H, t), 3,45 (2H, s), 3,38 (4H, s), 3,12 (2H, t), 2,85 (6H, s), RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159,4, 150,1, 140,5, 132,2, 130, 129,1, 128,9, 128,5, 127,9, 127,1, 127, 125,8, 113, 109, 71,6, 57,9, 57,7, 57,4, 51,2, 30,2.

Ejemplo 14

Preparación de 4-((bencil(4-fluorobencil)amino)metil)benzoato de metilo

Primera etapa:

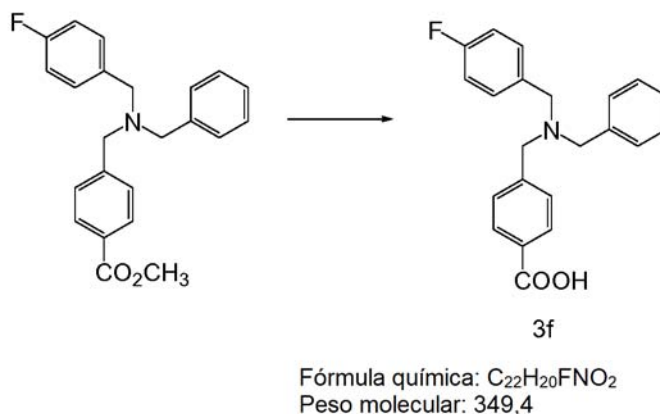
- 5 A un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, se le añadieron bencilamina (2,14 g, 10 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (1,55 g, 12,5 mmol) junto con 10 ml de metanol, $NaCNBH_3$ (0,79 g, 12,5 mmol) y unos pocos gránulos de tamices moleculares de 4 Å. La solución se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controló por cromatografía de capa fina (TLC). Después de la filtración la solución se concentró *al vacío* y el líquido resultante se diluyó con 50 ml de diclorometano y se extrajo con 3x50 ml de HCl 0,05 M. La capa acuosa combinada se hizo básica con NaOH hasta que el pH fue 10-11 y la solución se extrajo con 2x150 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar N-bencil-1-(4-fluorofenil)metanamina.

Segunda etapa:

- 15 Se añadió N-bencil-1-(4-fluorofenil)metanamina (0,61 g, 2,7 mmol) a 20 ml de acetona en un matraz de fondo redondo. A la solución 4-(bromometil)benzoato de metilo (1,15 g, 5 mmol) y K_2CO_3 (1,38 g, 10 mmol) se le añadieron y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 55 °C a reflujo. El progreso de la reacción se controló por cromatografía de capa fina (TLC) y cuando la reacción se completó, la mezcla se filtró y se concentró *al vacío*. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 5-10 % en diclorometano dando 4-((bencil(4-fluorobencil)amino)methyl)benzoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,92 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,24 (7H, m), 6,92 (2H, t), 3,83 (3H, s), 3,5 (2H, s), 3,46 (2H, s), 3,43 (2H, s).

Ejemplo 15

- 25 Preparación de ácido 4-((bencil(4-fluorobencil)amino)methyl)benzoico

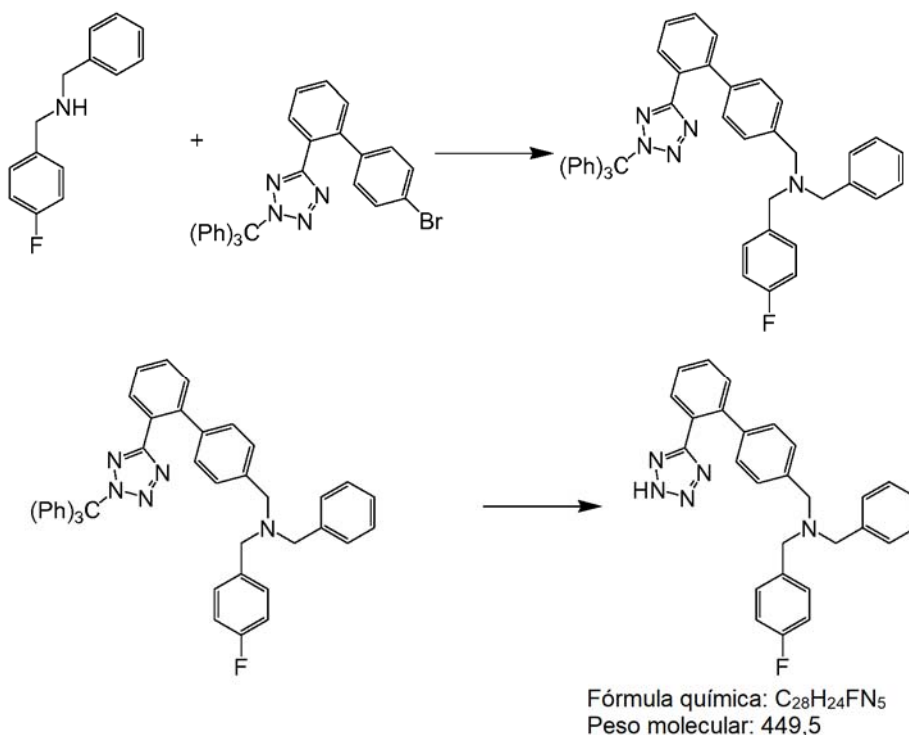


- 30 El producto del Ejemplo 13 se diluyó en NaOH 0,1 M (15 ml) y se añadió a 10 ml de metanol. La mezcla de reacción

se agitó durante 8 horas a 60 °C a reflujo y el metanol se evaporó sobre el evaporador rotatorio. La fase acuosa restante se acidificó con HCl hasta pH 5 y se extrajo con 3x20 ml de diclorometano. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró *al vacío* para dar ácido 4-((bencil(4-fluorobencil)amino)metil)benzoico en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (2H, d), 7,41 (2H, d), 7,24 (7H, m), 6,92 (2H, t), 3,52 (2H, s), 3,46 (2H, s), 3,44 (2H, s).

Ejemplo 16

Preparación de 1-(2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-bencil-N-(4-fluorobencil)metanamina



Primera etapa:

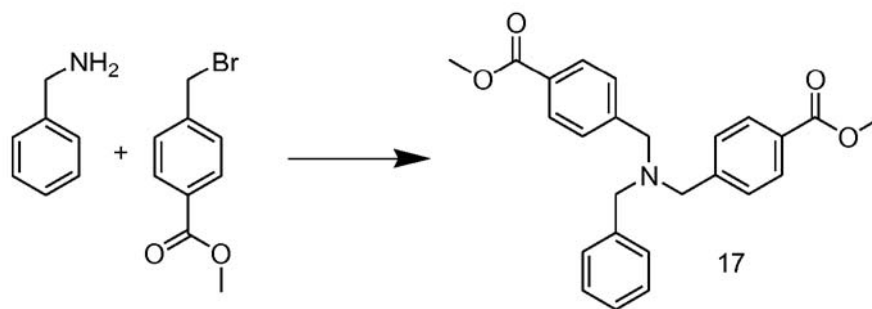
A un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, se le añadieron *N*-bencil-1-(4-fluorofenil)metanamina (0,4 g, 1,97 mmol) y 5-(4'-bromo-[1,1'-bifenil]-2-il)-2-tritil-2H-tetrazol (1,4 g, 2,5 mmol) junto con 10 ml de acetona and K₂CO₃ (0,69 g, 5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 55 °C a reflujo. El progreso de la reacción se controló por cromatografía de capa fina (TLC). Después de la filtración la solución se concentró *al vacío* y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 5-10 % en diclorometano dando 0,2 g de la amina terciaria.

Segunda etapa:

La amina terciaria de la primera etapa de la reacción (0,2 g, 0,29 mmol) se añadió a 10 ml de una solución de trifluoro ácido acético/diclorometano/metanol (2:1:1) y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 5-10 % en diclorometano dando 1-(2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*-bencil-*N*-(4-fluorobencil)metanamina en forma de un aceite de color pardo pálido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 10,77 (1H, s), 8,08 (2H, d), 7,42 (10H, m), 7,03 (2H, t), 3,57 (6H, m), RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 164, 160,7, 146,3, 139,4, 135,2, 130,6, 130,5, 129,1, 129, 128,7, 127,5, 115,6, 115,4, 58,4, 58, 57,7.

Ejemplo 17

Síntesis de 4,4'-((bencilazanedil)bis(metileno))dibenzoato de dimetilo

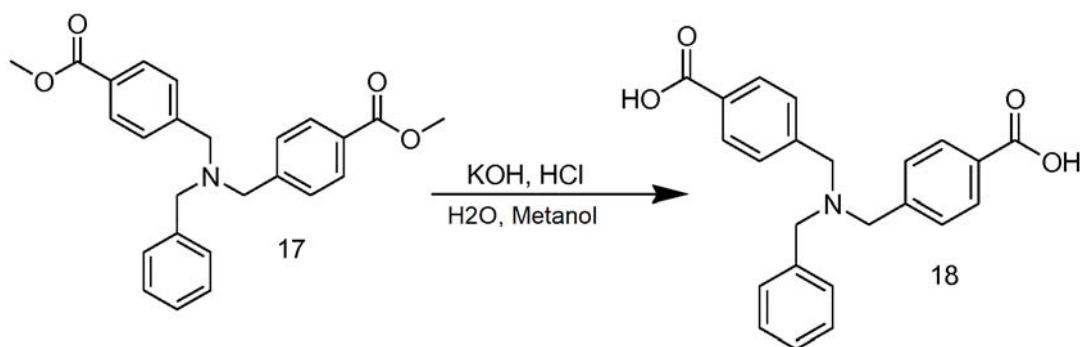


Fórmula química: C₂₅H₂₅NO₄
Peso molecular: 403,5

A una suspensión de bencilamina (1,07 g, 10 mmol) y carbonato potásico (2,76 g, 20 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió 4-(bromometil)benzoato de metilo (4,58 g, 20 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó *al vacío*. El residuo se separó con cromatografía ultrarrápida (diclorometano) para dar 4,4'-((bencilazanediil)bis(metileno))dibenzoato de dimetilo en forma de un aceite viscoso de color pardo. Rendimiento: 1,4 g (35 %); TLC: F_r: 0,85 (metanol al 10 % en diclorometano); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (4H, d), 7,38 (4H, d), 7,23 (5H, m), 3,81 (6H, s), 3,51 (4H, s), 3,46 (2H, s); RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 167,0, 144,9, 138,8, 129,7, 129,0, 128,8, 128,6, 128,3, 127,2, 58,2, 57,8, 52,0 (RMN ¹³C tenía algunas señales superpuestas).

Ejemplo 18

Síntesis de ácido 4,4'-((bencilazanediil)bis(metileno))dibenzoico

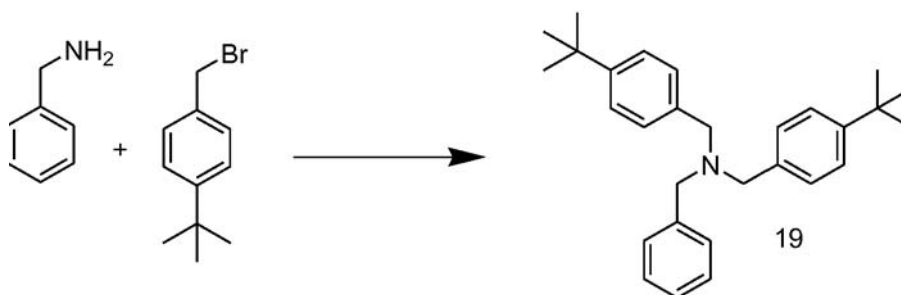


Fórmula química: C₂₃H₂₁NO₄
Peso molecular: 375,4

El compuesto 17 (0,4 g, 1 mmol) se añadió a una suspensión de hidróxido potásico (0,17 g, 3 mmol) en 2 ml de 50:50 de agua/metanol. Después de 15 minutos, se añadió HCl 1 M hasta que la mezcla se hizo ácida y después se lavó con agua. Posteriormente el residuo se suspendió en tolueno y se secó *al vacío*. La retirada de tolueno (como una mezcla azeotrópica con agua) produjo ácido 4,4'-((bencilazanediil)bis(metileno))dibenzoico en forma de cristales de color pardo claro. Rendimiento: 0,21 g (56 %); TLC: F_r: 0,17 (metanol al 10 % en diclorometano); RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 12,83 (2H, s), 7,93 (4H, d), 7,52 (4H, d), 7,38 (5H, m), 3,58 (4H, s), 3,52 (2H, s); RMN ¹³C (400 MHz, DMSO): δ 167,1, 144,2, 138,6, 129,6, 129,4, 128,5, 128,3, 127,0, 57,2, 56,8 (RMN ¹³C tenía algunas señales superpuestas).

Ejemplo 19

Síntesis de *N*-bencil-*N*-(4-(4-(*terc*-butil)fenil)metanamina

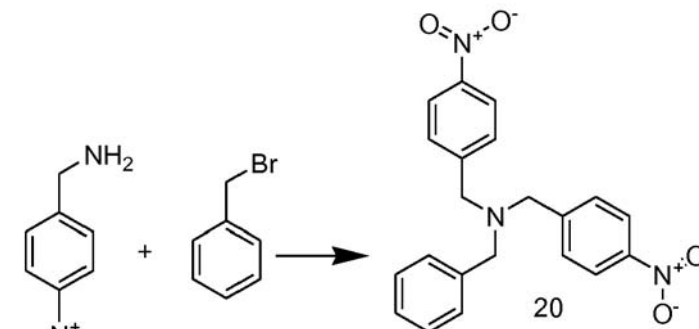


Fórmula química: C₂₉H₃₇N
Peso molecular: 399,6

Se añadieron bencilamina (0,536 g, 5 mmol), hidrogenocarbonato sódico (0,92 g, 11 mmol) y dodecil sulfato sódico (aprox. 20 mg) a agua (20 ml) en un matraz de fondo redondo de 50 ml, junto con un agitador magnético. La mezcla se calentó a 80 °C durante 5 min. Se añadió bromuro de 4-*tert*-butilbencilo (2,5 g, 11 mmol) a la mezcla y posteriormente se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se filtró y se secó, antes de recrystalizarse a partir de una mezcla 1:1 de hexano y acetato de etilo para producir *N*-bencil-*N*-(4-(*tert*-butil)bencil)-1-(4-(*tert*-butil)fenil)metanamina en forma de un polvo cristalino de color blanco. Rendimiento: 1,55 g (78 %); TLC: *F_r*: 0,88 (metanol al 10 % en diclorometano); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38 (13H, m), 3,60 (6H, d), 1,34 (18H, s); RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 127,7, 127,3, 126,6, 125,9, 124,7, 124,5, 124,3, 124,1 (RMN ¹³C tenía algunas señales superpuestas).

Ejemplo 20

15 Síntesis de *N*-bencil-*N*-(4-nitrobencil)-1-(4-nitrofenil)metanamina

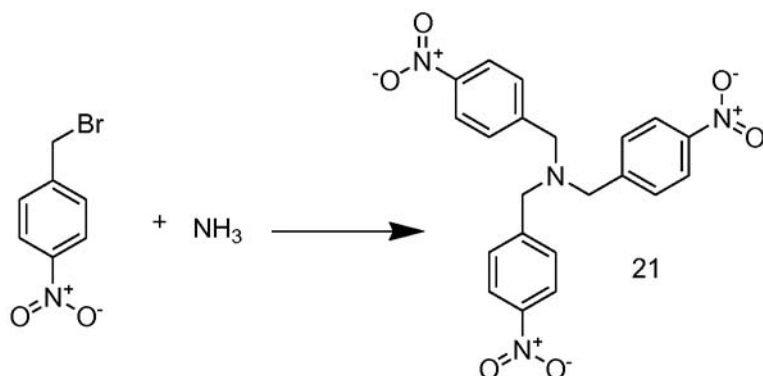


Fórmula química: C₂₁H₁₉N₃O₄
Peso molecular: 377,4

Se añadieron bencilamina (0,536 g, 5 mmol), hidrogenocarbonato sódico (0,92 g, 11 mmol) y dodecil sulfato sódico (aprox. 20 mg) a agua (20 ml) en un matraz de fondo redondo de 50 ml, junto con un agitador magnético. La mezcla se calentó a 80 °C durante 5 min. Se añadió 4-nitrobencilbromuro (2,37 g, 11 mmol) a la mezcla y posteriormente se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se filtró y se secó, antes de recrystalizarse a partir de una mezcla 1:1 de hexano y acetato de etilo para producir *N*-bencil-*N*-(4-nitrobencil)-1-(4-nitrofenil)metanamina en forma de un polvo cristalino de color blanco. Rendimiento: 0,94 g (50 %); TLC: *F_r* = 0,86 (metanol al 10 % en diclorometano); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,21 (4H, d), 7,58 (4H, d), 7,32 (5H, m), 3,69 (4H, s), 3,60 (2H, s); RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 147,3, 146,8, 138,0, 129,2, 128,7, 128,6, 127,6, 123,7, 58,5, 57,6.

Ejemplo 21

30 Síntesis de *tris*(4-nitrobencil)amina

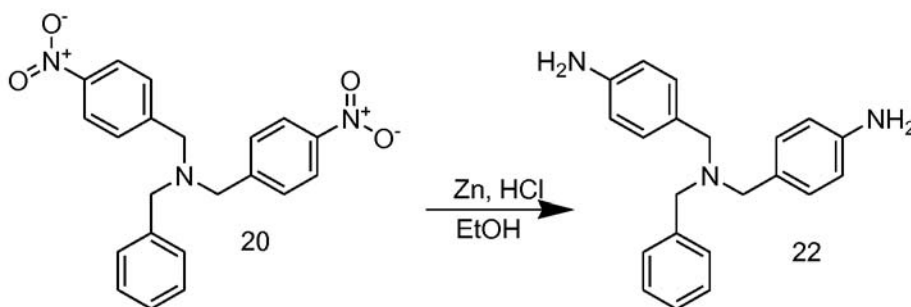


Fórmula química: C₂₁H₁₈N₄O₆
Peso molecular: 422,4

Una mezcla de bromuro de 4-nitrobencilo (6,48 g, 30 mmol) y una solución acuosa de amoníaco (30-33 %, 2 ml) en metanol (15 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 horas. Después, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (80 ml). La mezcla resultante se extrajo tres veces con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. La retirada de los disolventes produjo un sólido de color amarillo, que se recrystalizó en acetato de etilo para dar *tris*(4-nitrobencil)amina en forma de un cristal de color amarillo claro. Rendimiento: 0,63 g (15 %); TLC: *F_r*: 0,87 (metanol al 10 % en diclorometano); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,25 (6H, d), 7,56 (6H, d), 3,70 (6H, s); RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 147,5, 145,8, 129,2, 123,9, 57,8.

Ejemplo 22

Síntesis de 4-(((4-aminobencil)(bencil)amino)metil)anilina

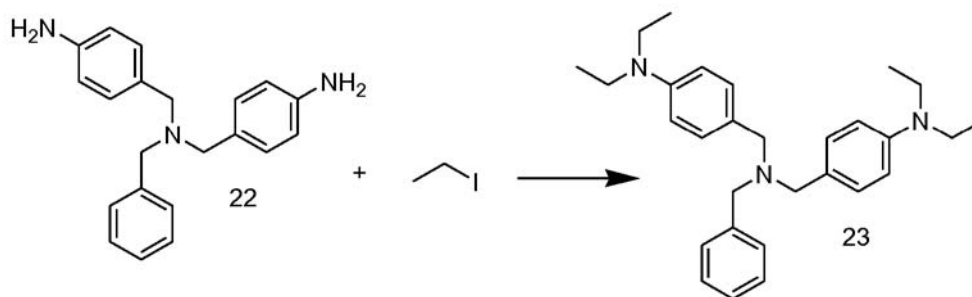


Fórmula química: C₂₁H₂₃N₃
Peso molecular: 317,4

Se suspendieron *N*-bencil-*N*-(4-nitrobencil)-1-(4-nitrofenil)metanamina (compuesto 20) (2,19 g, 5,81 mmol), cloruro de calcio (0,782 g, 5,32 mmol) y zinc lavado con ácido (15 g) en 125 ml de etanol. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se secó *al vacío*, antes de recrystalizarse a partir de una mezcla 1:1 de hexano y éter dietílico para producir 4-(((4-aminobencil)(bencil)amino)metil)anilina en forma de un polvo cristalino de color amarillo claro. Rendimiento: 0,37 g (20 %); TLC: *F_r*: 0,51 (metanol al 10 % en diclorometano); RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 7,33 (5H, m), 7,21 (4H, d), 6,97 (4H, d), 4,90 (4H, s), 3,40 (2H, s), 3,27 (4H, s); RMN ¹³C (400 MHz, DMSO): δ 147,3, 139,9, 129,2, 128,3, 128,1, 126,7, 125,4, 113,7, 56,4, 48,6.

Ejemplo 23

Síntesis de 4-((bencil(4-(dietilamino)bencil)amino)metil)-*N,N*-dietilanilina

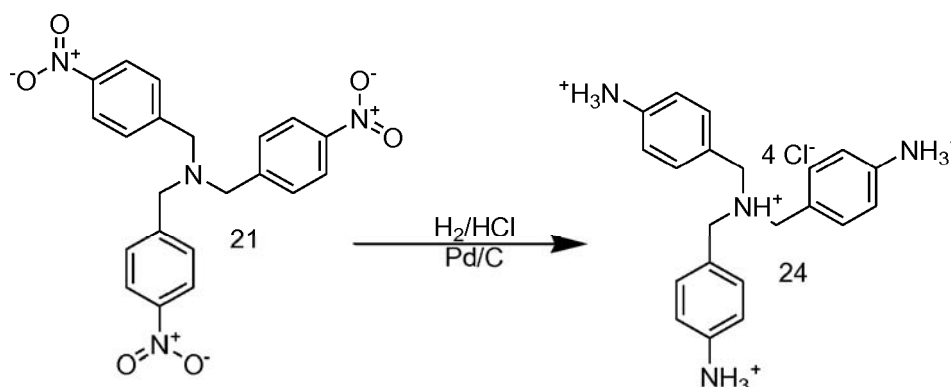


Fórmula química: C₂₉H₃₉N₃
Peso molecular: 429,7

Una suspensión de 4-((bencil(4-(diethylamino)bencil)amino)metil)-N,N-dietilanilina (compuesto 22) (0,6 g, 1,9 mmol) y carbonato potásico (2,76 g, 20 mmol) en acetona (50 ml) se añadió a yoduro de etilo (3,92 g, 20 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó *al vacío*. El residuo se separó con cromatografía ultrarrápida (metanol al 10 % en diclorometano) para dar 4-((bencil(4-(diethylamino)bencil)amino)metil)-N,N-dietilanilina en forma de un aceite viscoso de color pardo. Rendimiento: 0,05 g (6,1 %- NB RMN ¹H indicó que la sustancia no estaba completamente seca); TLC: F_r: 0,82 (metanol al 10 % en diclorometano); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (9H, m), 6,74 (4H, m), 3,66 (2H, s), 3,58 (4H, s), 3,42 (8H, c), 1,25 (12H, t).

Ejemplo 24

Síntesis de 4-((bis(4-aminobencil)amino)metil)anilina

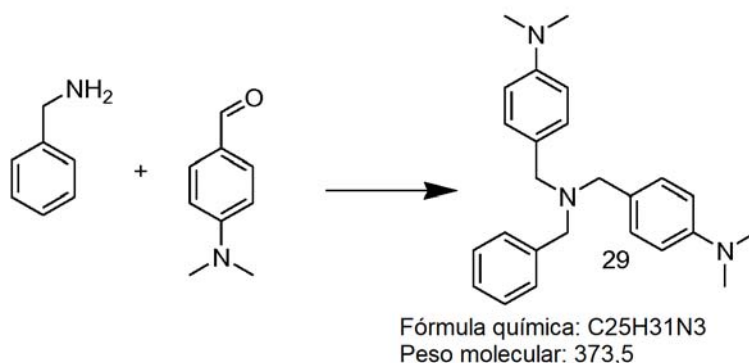


Fórmula química: C₂₁H₁₈N₄⁴⁺
Peso molecular: 336,5

Una mezcla de tris(4-nitrobencil)amina (compuesto 21) (848 mg, 2 mmol), Pd al 10 %-C (42,4 mg) y HCl acuoso (37 %, 4 ml) en metanol (30 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica de hidrógeno durante 3 horas. Después del catalizador se retiró por filtración y se retiró el metanol, el residuo se disolvió en etanol y tolueno. La retirada de estos disolventes (como mezclas azeotrópicas con agua) produjo un sólido de color amarillo claro que se lavó con éter dietílico para dar 4-((bis(4-aminobencil)amino)metil)benzenaminio en forma de cristales de color amarillo claro. Rendimiento: 0,56 g (NB al 84 % la RMN indicó que la sustancia no estaba completamente seca); TLC: F_r: 0,16 (10 metanol en diclorometano); RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 7,39 (6H, d), 7,33 (6H, d), 4,33 (6H, s).

Ejemplo 25

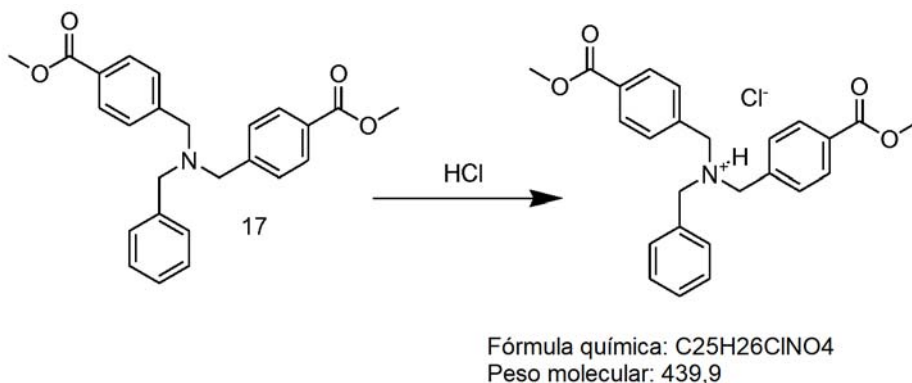
Síntesis de 4-((bencil(4-(dimetilamino)bencil)amino)metil)-N,N-dimetilanilina



Una solución de bencilamina (1,29 g, 12 mmol) y 4-(dimetilamino)benzaldehído (3,75 g, 25 mmol) en metanol (50 ml) se agitó durante 30 minutos antes de añadirse cianoborohidruro sódico (1,6 g, 25 mmol) y tamices moleculares de 4 Å. La mezcla se agitó durante una noche, se filtró y después de esto se secó *al vacío*. El residuo se separó con cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5-10 % en diclorometano) para dar 4-((bencil(4-(dimetilamino)bencil)amino)methyl)-N,N-dimetilanilina en forma de un aceite viscoso de color pardo. Rendimiento: 1,6 g (35 %); TLC: F_r: 0,83 (metanol al 10 % en diclorometano); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32 (2H, m), 7,18 (7H, m), 6,63 (4H, d), 3,45 (2H, s), 3,38 (4H, s), 2,84 (12H, s); RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 149,7, 140,3, 129,7, 128,7, 128,0, 127,7, 126,5, 112,7, 57,4, 57,0, 40,8.

Ejemplo 26

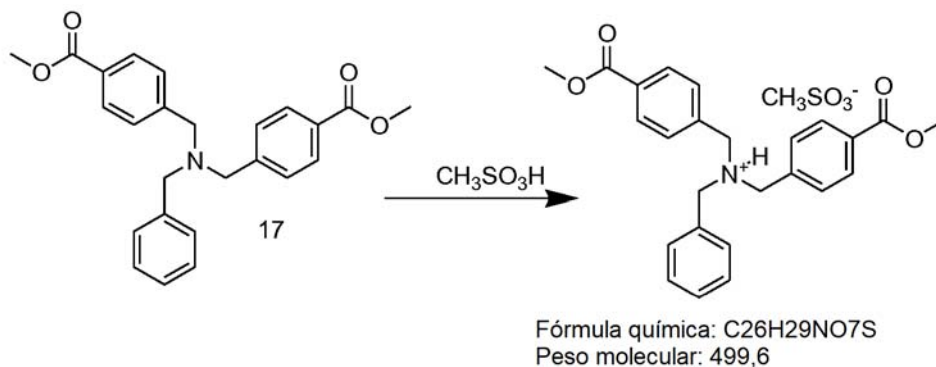
Síntesis de cloruro de *N*-bencil-*N*-(4-(metoxicarbonil)bencil)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)metanaminio



Se añadió 4,4'-((bencilazanedil)bis(metileno))dibenzoato de dimetilo (compuesto 17) (0,2 g, 0,5 mmol) a éter dietílico en agitación en un matraz de fondo redondo y se añadió lentamente una solución 2,0 M de clorhidrato en éter dietílico (0,3 ml, 0,6 mmol). Después de 5 minutos, el precipitado se retiró por filtración y se secó *al vacío* para producir cloruro de *N*-bencil-*N*-(4-(metoxicarbonil)bencil)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)metanaminio en forma de un polvo de color pardo claro.

Ejemplo 27

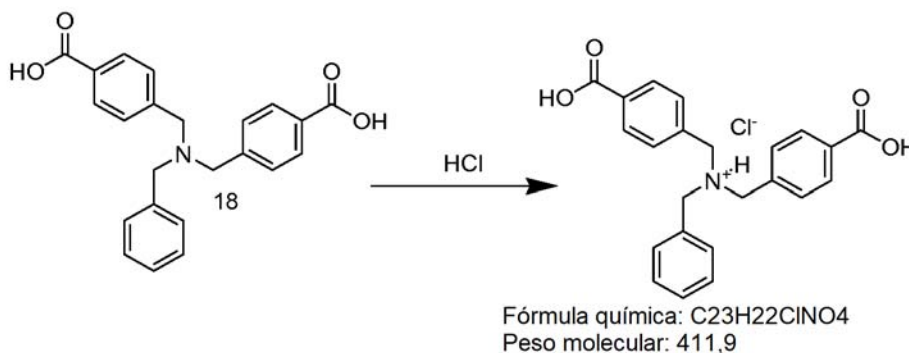
Síntesis de metanosulfonato de *N*-bencil-*N*-(4-(metoxicarbonil)bencil)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)metanaminio



Se añadió 4,4'-((bencilazanedil)bis(metileno))dibenzoato de dimetilo (compuesto 17) (0,2 g, 0,5 mmol) a éter dietílico en agitación en un matraz de fondo redondo y se añadió lentamente ácido metanosulfónico (0,05 g, 0,52 mmol). Después de 5 minutos, el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para producir metanosulfonato de *N*-bencil-*N*-(4-(metoxicarbonil)bencil)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)metanaminio en forma de una sustancia viscosa de color pardo.

Ejemplo 28

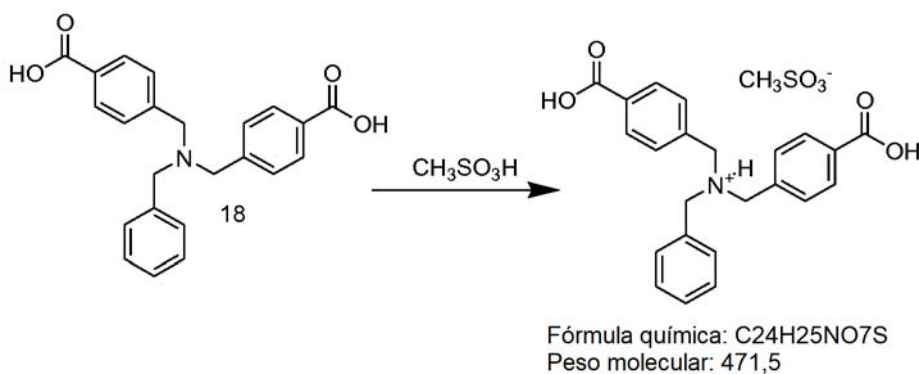
Síntesis de cloruro de *N*-bencil-*N*-(4-carboxibencil)-1-(4-carboxifenil)metanaminio



Se añadió ácido 4,4'-((bencilazanedil)bis(metileno))dibenzoico (compuesto 18) (0,2 g, 0,53 mmol) a éter dietílico en agitación en un matraz de fondo redondo y se añadió lentamente una solución 2,0 M de clorhidrato en éter dietílico (0,3 ml, 0,6 mmol). Después de 5 minutos, el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para producir cloruro de *N*-bencil-*N*-(4-carboxibencil)-1-(4-carboxifenil)metanaminio en forma de un polvo similar al cristal de color gris claro.

Ejemplo 29

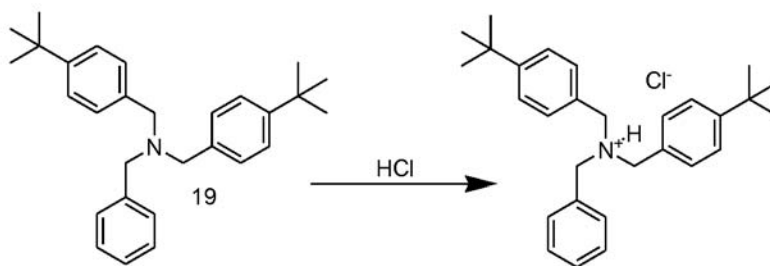
Síntesis de metanosulfonato de *N*-bencil-*N*-(4-carboxibencil)-1-(4-carboxifenil)metanaminio



Se añadió ácido 4,4'-((bencilazanedil)bis(metileno))dibenzoico (compuesto 18) (0,2 g, 0,53 mmol) a éter dietílico en agitación en un matraz de fondo redondo y se añadió lentamente ácido metanosulfónico (0,06 g, 0,62 mmol). Después de 5 minutos, el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para producir cloruro de metanosulfonato de *N*-bencil-*N*-(4-carboxibencil)-1-(4-carboxifenil)metanaminio en forma de una sustancia viscosa de color rojo.

Ejemplo 30

Síntesis de cloruro de *N*-bencil-*N*-(4-(*tert*-butil)bencil)-1-(4-(*tert*-butil)fenil)metanaminio

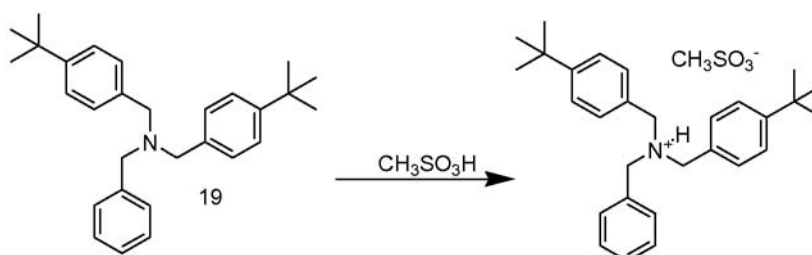


Fórmula química: C₂₉H₃₈ClN
Peso molecular: 436,1

Se añadió *N*-bencil-*N*-(4-(*tert*-butil)bencil)-1-(4-(*tert*-butil)fenil)metanamina (compuesto 19) (0,2 g, 0,46 mmol) a éter dietílico en agitación en un matraz de fondo redondo y se añadió lentamente una solución 2,0 M de clorhidrato en éter dietílico (0,25 ml, 0,5 mmol). Después de 5 minutos, el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para producir cloruro de *N*-bencil-*N*-(4-(*tert*-butil)bencil)-1-(4-(*tert*-butil)fenil)metanaminio en forma de un polvo similar al cristal de color blanco.

Ejemplo 31

Síntesis de metanosulfonato de *N*-bencil-*N*-(4-(*tert*-butil)bencil)-1-(4-(*tert*-butil)fenil)metanaminio

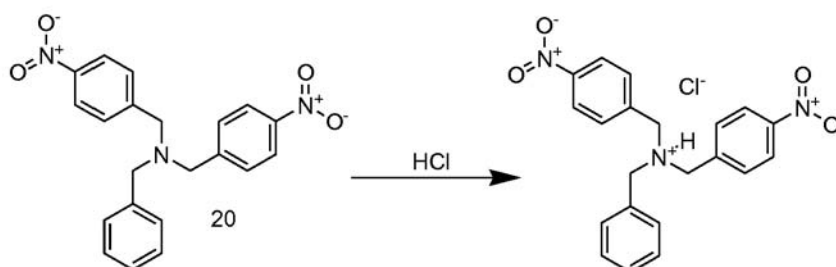


Fórmula química: C₃₀H₄₁NO₃S
Peso molecular: 495,7

Se añadió *N*-bencil-*N*-(4-(*tert*-butil)bencil)-1-(4-(*tert*-butil)fenil)metanamina (compuesto 19) (0,2 g, 0,46 mmol) a éter dietílico en agitación en un matraz de fondo redondo y se añadió lentamente ácido metanosulfónico (0,05 g, 0,52 mmol). Después de 5 minutos, el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para producir metanosulfonato de *N*-bencil-*N*-(4-(*tert*-butil)bencil)-1-(4-(*tert*-butil)fenil)metanaminio en forma de una sustancia viscosa.

Ejemplo 32

Síntesis de cloruro de *N*-bencil-*N*-(4-nitrobencil)-1-(4-nitrofenil)metanaminio

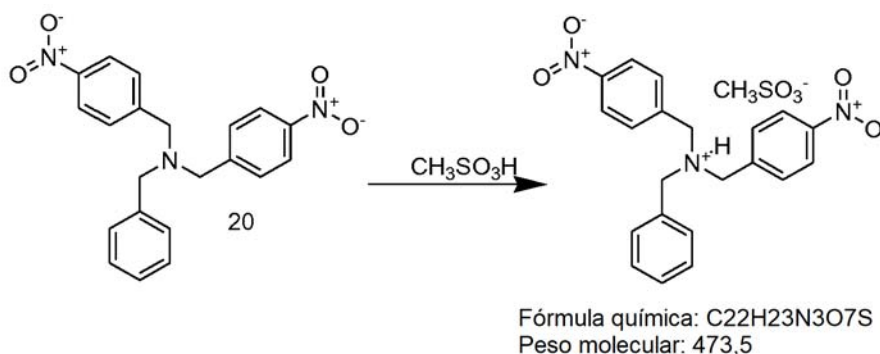


Fórmula química: C₂₁H₂₀ClN₃O₄
Peso molecular: 413,9

Se añadió *N*-bencil-*N*-(4-nitrobencil)-1-(4-nitrofenil)metanamina (compuesto 20) (0,2 g, 0,53 mmol) a éter dietílico en agitación en un matraz de fondo redondo y se añadió lentamente una solución 2,0 M de clorhidrato en éter dietílico (0,3 ml, 0,6 mmol). Después de 5 minutos, el precipitado se retiró por filtración y se secaron al vacío hasta cloruro de *N*-bencil-*N*-(4-nitrobencil)-1-(4-nitrofenil)metanaminio en forma de un polvo similar al cristal de color amarillo claro.

Ejemplo 33

Síntesis de metanosulfonato de *N*-bencil-*N*-(4-nitrobencil)-1-(4-nitrofenil)metanaminio



5

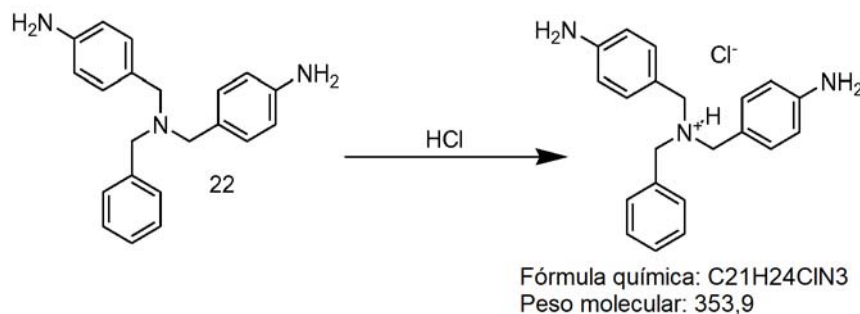
Se añadió *N*-bencil-*N*-(4-nitrobencil)-1-(4-nitrofenil)metanamina (compuesto 20) (0,2 g, 0,53 mmol) a éter dietílico en agitación en un matraz de fondo redondo y se añadió lentamente ácido metanosulfónico (0,06 g, 0,62 mmol). Después de 5 minutos, el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para producir metanosulfonato de *N*-bencil-*N*-(4-(dimetilamino)bencil)-1-(4-(dimetilamino)fenil)metanaminio en forma de una sustancia viscosa de color amarillo claro.

10

Ejemplo 34

Síntesis de cloruro de *N,N*-bis(4-aminobencil)-1-fenilmetanaminio

15



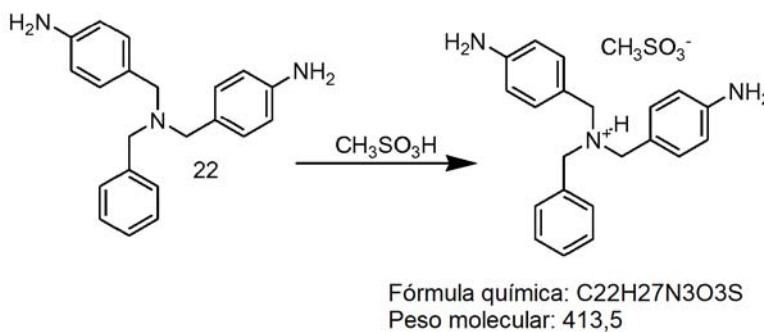
Se añadió 4-(((4-aminobencil)(bencil)amino)metil)anilina (compuesto 22) (0,2 g, 0,63 mmol) a éter dietílico en agitación en un matraz de fondo redondo y se añadió lentamente una solución 2,0 M de clorhidrato en éter dietílico (0,35 ml, 0,7 mmol). Después de 5 minutos, el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para producir cloruro de *N,N*-bis(4-aminobencil)-1-fenilmetanaminio en forma de un polvo similar al cristal de color amarillo claro.

20

Ejemplo 35

Síntesis de metanosulfonato de *N,N*-bis(4-aminobencil)-1-fenilmetanaminio

25



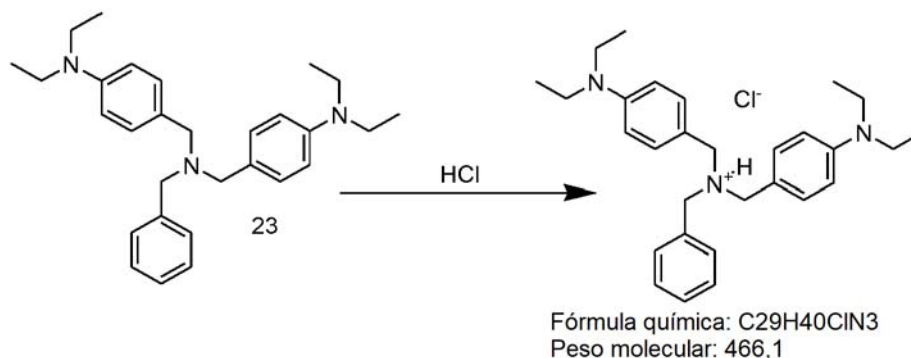
Se añadió 4-(((4-aminobencil)(bencil)amino)metil)anilina (compuesto 22) (0,2 g, 0,63 mmol) a éter dietílico en agitación en un matraz de fondo redondo y se añadió lentamente ácido metanosulfónico (0,07 g, 0,73 mmol). Después de 5 minutos, el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para producir metanosulfonato de *N,N*-bis(4-

30

aminobencil)-1-fenilmetanaminio en forma de una sustancia de color amarillo claro.

Ejemplo 36

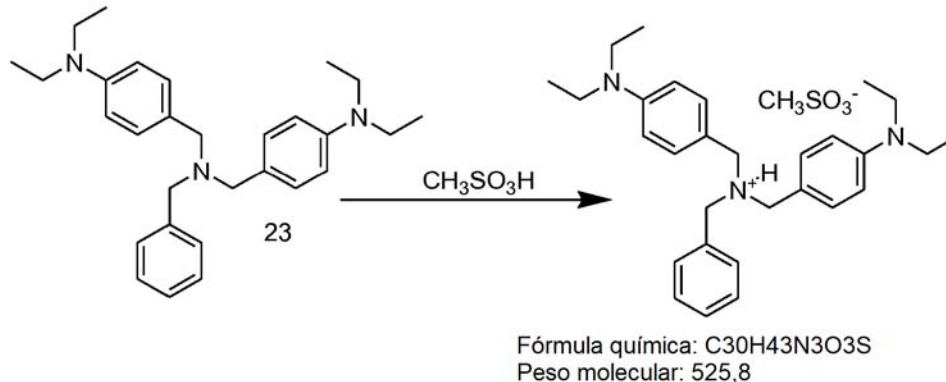
5 Síntesis de cloruro de *N*-bencil-*N*-(4-(dietilamino)bencil)-1-(4-(dietilamino)fenil)metanaminio



- 10 Se añadió 4-((bencil(4-(dietilamino)bencil)amino)metil)-*N,N*-dietilanilina (compuesto 23) (0,2 g, 0,47 mmol) a éter dietílico en agitación en un matraz de fondo redondo y se añadió lentamente una solución 2,0 M de clorhidrato en éter dietílico (0,25 ml, 0,5 mmol). Después de 5 minutos, el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para producir cloruro de *N*-bencil-*N*-(4-(dietilamino)bencil)-1-(4-(dietilamino)fenil)metanaminio en forma de un polvo similar al cristal de color amarillo claro.

15 Ejemplo 37

Síntesis de metanosulfonato de *N*-bencil-*N*-(4-(dietilamino)bencil)-1-(4-(dietilamino)fenil)metanaminio

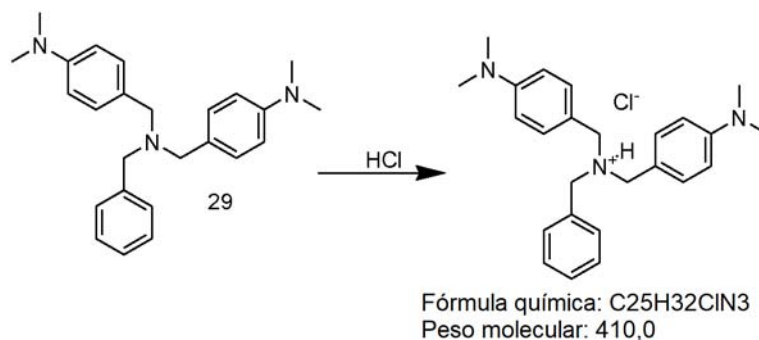


- 20 Se añadió 4-((bencil(4-(dietilamino)bencil)amino)metil)-*N,N*-dietilanilina (compuesto 23) (0,2 g, 0,47 mmol) a éter dietílico en agitación en un matraz de fondo redondo y se añadió lentamente ácido metanosulfónico (0,25 ml, 0,5 mmol). Después de 5 minutos, el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para producir metanosulfonato de *N*-bencil-*N*-(4-(dietilamino)bencil)-1-(4-(dietilamino)fenil)metanaminio en forma de una sustancia viscosa de color amarillo claro.

Ejemplo 38

Síntesis de cloruro de *N*-bencil-*N*-(4-(dimetilamino)bencil)-1-(4-(dimetilamino)fenil)metanaminio

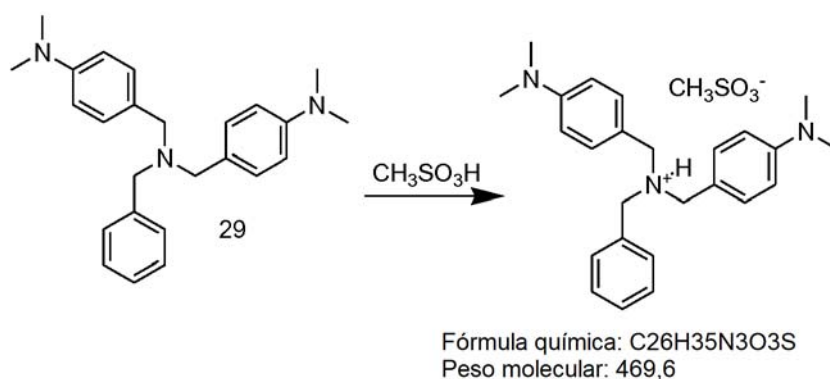
30



Se añadió 4-((bencil(4-(dimetilamino)bencil)amino)metil)-*N,N*-dimetilanilina (compuesto 29) (0,2 g, 0,54 mmol) a éter dietílico en agitación en un matraz de fondo redondo y se añadió lentamente una solución 2,0 M de clorhidrato en éter dietílico (0,3 ml, 0,6 mmol). Después de 5 minutos, el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para producir cloruro de *N*-bencil-*N*-(4-(dimetilamino)bencil)-1-(4-(dimetilamino)fenil)metanaminio en forma de un polvo similar al cristal de color amarillo claro.

Ejemplo 39

Síntesis de metanosulfonato de *N*-bencil-*N*-(4-(dimetilamino)bencil)-1-(4-(dimetilamino)fenil)metanaminio



Se añadió 4-((bencil(4-(dimetilamino)bencil)amino)metil)-*N,N*-dimetilanilina (compuesto 29) (0,2 g, 0,54 mmol) a éter dietílico en agitación en un matraz de fondo redondo y se añadió lentamente ácido metanosulfónico (0,06 g, 0,62 mmol). Después de 5 minutos, el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para producir metanosulfonato de *N*-bencil-*N*-(4-(dimetilamino)bencil)-1-(4-(dimetilamino)fenil)metanaminio en forma de una sustancia viscosa de color pardo claro.

Ejemplo 40 Solubilidad acuosa de bases libres y sales diversas.

La solubilidad acuosa de diversos compuestos de amina y sus sales correspondientes se determinó por disolución de diversas cantidades de los compuestos respectivos a temperatura ambiente.

Compuesto	Solubilidad base libre (mg/ ml)	Solubilidad sal HCl	Solubilidad sal mesilato
17	< 0,36	< 0,36	< 0,36
18	< 0,05	< 0,05	< 0,05
19	< 0,05	< 0,05	< 0,05
20	< 3	< 3	< 3
22	< 0,05	4,5	> 22
23	< 0,05	15	> 34
29	< 0,16	6	94

Ejemplo 41 Solubilidad acuosa de tribencilamina como bases libres y diversas sales.

La tribencilamina y las sales correspondientes se disolvieron en agua y la solubilidad se cuantificó (área bajo la curva (AUC)) mediante HPLC.

Solubilidad de tribenzilamina y sus correspondientes sales de HCl y mesilato, probadas en HPLC.

Compuesto	Base libre (mAu*s)	sal HCl (mAu*s)	sal mesilato (mAu*s)
AUC	≈ 0	406	1975

Ejemplos 42-44, Pruebas farmacológicas de compuestos recién sintetizados

Ejemplo 42, Prueba de aminas terciarias derivatizadas y recién sintetizadas en el ensayo AKAP18δ-PLB AlphaScreen

Los compuestos de fórmula (I) se hicieron en dos grupos que diferían en sus sustituyentes en los anillos aromáticos. Las aminas terciarias en las que dos de los tres sustituyentes fueron similares se definieron en un grupo (Serie 2, 2a-2h), mientras que las que contenían tres sustituyentes únicos estaban en el otro (Serie 3, 3a-3g).

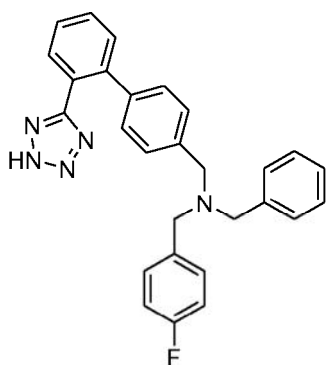
Se encontró que dos compuestos en el grupo 2a-2h tienen valores de CE_{50} particularmente bajos. El compuesto 2b contenía cuatro donantes de enlaces de hidrógeno y dos aceptores de enlaces de hidrógeno, aumentando la posibilidad de unirse al complejo de proteínas a través de la unión de hidrógeno. En el compuesto 2g, se introdujeron dos nitrógenos en sustituyentes acoplados a los anillos aromáticos, dejando la molécula con tres dominios de unión a hidrógeno. Las Figuras 2 y 3 muestran las curvas de concentración-respuesta de los compuestos 2b y 2g en el ensayo AKAP18δ.

En el último grupo de compuestos derivatizados, el nitrógeno central tenía tres sustituyentes diferentes, y al usar fragmentos de los compuestos que dieron un bajo valor de CE_{50} , se obtuvieron otros compuestos altamente activos. El compuesto 3b se basó en la estructura de 2b, que tiene un sustituyente con grupos hidroxilo y el otro con flúor en posición para. El valor de CE_{50} de 3b fue aproximadamente el mismo que para 2b, como se muestra en la Figura 4.

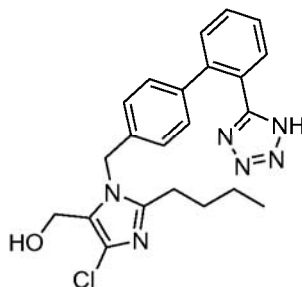
Dos compuestos se sintetizaron en base a 2g, manteniendo uno de los dos sustituyentes dimetilamino. En 3c, la otra parte de la molécula era un grupo difenilo, un resto hidrófobo como el que se encuentra en algunos de los compuestos originales. Esto dio como resultado un valor de CE_{50} de 0,327 μ M y fue el compuesto más potente descrito. El compuesto 3d también contenía el grupo dimetilamino, esta vez junto con un benzofurano. Este compuesto tenía un CE_{50} de 2,79 μ M. Las curvas de respuesta de concentración de los compuestos 3c y 3d se muestran en las figuras 5 y 6.

Con el fin de averiguar si un resto ácido era favorable, se sintetizó un compuesto que contenía tanto un resto básico como un ácido carboxílico. La síntesis comenzó con la fabricación del éter metílico. Después de que se completara la reacción, se aisló una pequeña cantidad del compuesto 3e antes de la hidrólisis para proporcionar el compuesto 3f. En 3f se introdujo un ácido carboxílico en el anillo de benceno, que le da a la molécula propiedades tanto básicas como ácidas, como el grupo original de análogos. Sin embargo, se encontró que el compuesto 3e (CE_{50} 34,84 μ M) y el compuesto 3f (36,55 μ M) tienen valores de CE_{50} ligeramente más altos.

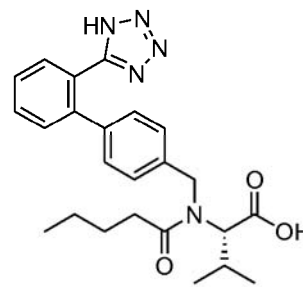
En el último compuesto sintetizado se introdujo otro grupo ácido, esta vez un tetrazol. El tetrazol es una parte del farmacóforo de un grupo de medicamentos existentes, los bloqueadores de la angiotensina-II, comúnmente usados en el tratamiento de la hipertensión.



Compuesto 3g



Losartán



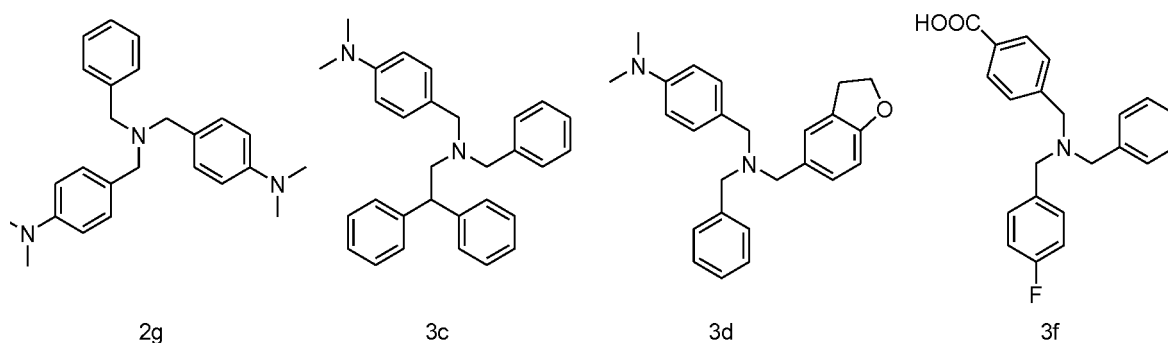
Valsartán

La razón para introducir este grupo fue que tenía propiedades ácidas similares a las del compuesto identificado originalmente, y las pruebas anteriores habían demostrado que los sustituyentes que contenían nitrógeno parecían ser preferibles en términos CE_{50} bajos. En este caso, se introdujeron cuatro nitrógenos en la molécula, lo que hace que la molécula sea capaz de actuar como aceptadora de la unión de hidrógeno y como donante. Además de esto, se añadió un anillo de benceno extra, lo que le da a la molécula un sitio hidrófobo más grande. Sin embargo, se encontró que el compuesto 3g tiene el valor de CE_{50} más alto de esta pantalla con 47,07 μ M.

Ejemplo 43, Pruebas basadas en células de compuestos derivatizados en cardiomiocitos

Basándose en los datos de estudios de ensayos con cardiomiocitos usando un péptido que bloquea la interacción de AKAP18 δ -PLB, se esperaba que los compuestos eficaces también pudieran causar la interrupción del complejo AKAP18 δ -PLB y reducir la fosforilación de PLB-Ser¹⁶ (Lygren et al. en EMBO Reports, volumen 8, tema 11, página 1061-1067 (2007). Se ensayó una pequeña selección de activos de los compuestos derivatizados en este ensayo basado en células, llevado a cabo como se describe en Lygren et al.

En resumen, se añadieron los compuestos a cultivos primarios de cardiomiocitos de ratas neonatas aproximadamente 24 horas antes de la estimulación con isoprenalina y se analizó la cantidad de Ser¹⁶-PLB fosforilado mediante transferencia de Western usando un anticuerpo fosfoespecífico para pSer¹⁶-PLB. Como control de carga se usó actina. Se evaluaron cuatro compuestos sintetizados, como se muestra a continuación:



El compuesto 2g presentó una inhibición dependiente de la concentración de la fosforilación de PLB. Aunque el compuesto 3c tuvo el valor de CE₅₀ más bajo de los compuestos sintetizados *in vitro*, el efecto en la fosforilación de PLB en cardiomiocitos fue hasta cierto punto más débil que el de 2g. Los compuestos 3d y 3f se evaluaron en el mismo experimento, pero no parecieron tener efecto en la fosforilación de PLB en este ensayo.

Los resultados se muestran en la figura 7. Cardiomiocitos de rata neonata tratados con compuestos 24 horas antes de la estimulación con isoprenalina (100 nM, 5 minutos). El histograma muestra niveles de Ser¹⁶-PLB fosforilado cuantificados mediante densitometría, en relación con los niveles de actina.

Ejemplo 44, Ensayo de viabilidad celular en compuestos derivatizados

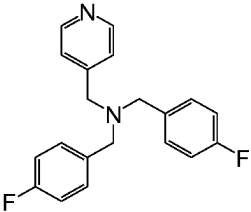
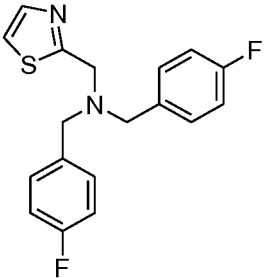
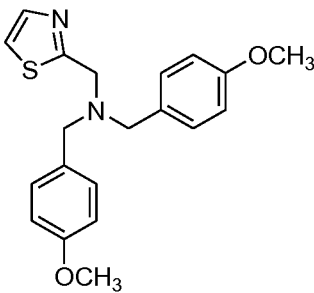
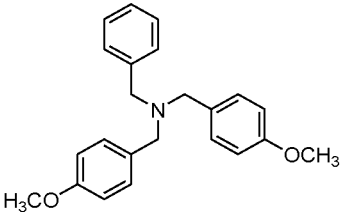
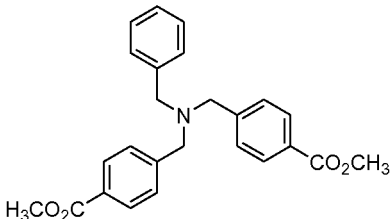
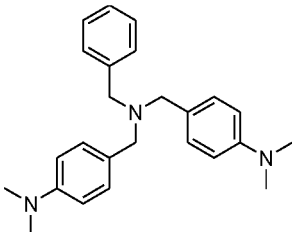
Se midió la toxicidad de los compuestos en un ensayo de luminiscencia que proporciona una señal proporcional a la cantidad de células metabólicamente activas en la muestra; el ensayo se llevó a cabo como se describe por el proveedor. Todos los compuestos sintetizados se probaron en el ensayo de viabilidad celular y la viabilidad se registró a las 24 horas y a las 72 horas. Los resultados después de 24 horas de incubación con los compuestos sintetizados se muestran en la figura 8.

Ejemplos 42-44 Resumen de los resultados de ensayo en compuestos derivatizados

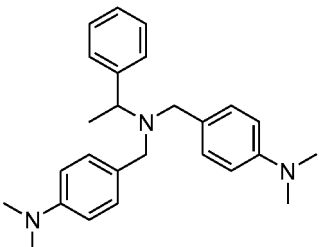
Tabla 2 Resumen del efecto y la viabilidad de las aminas terciarias sintetizadas con dos sustituyentes diferentes. Se proporciona la media de CE₅₀ con $\pm$ desviación típica (n=3) o $\pm$ semiintervalo (n=2).

Compuesto	Estructura	CE ₅₀ en μ M (n)	Efecto en la fosforilación de PLB en cardiomiocitos	Viabilidad (100 μ M) 24 horas
2a		-	n.d	0,85

(continuación)

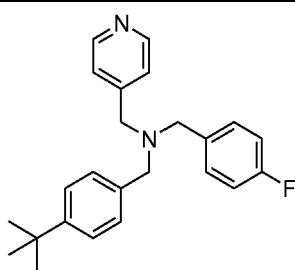
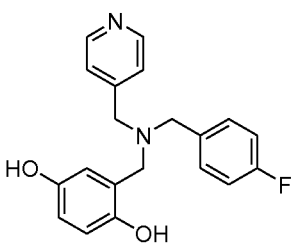
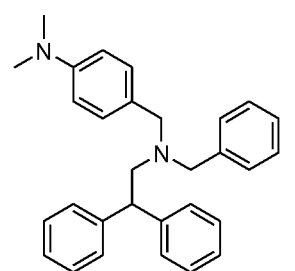
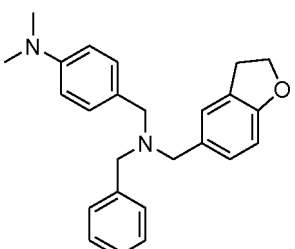
Compuesto	Estructura	CE ₅₀ en μM (n)	Efecto en la fosforilación de PLB en cardiomiocitos	Viabilidad (100 μM) 24 horas
2b		12,33 $\pm$ 3,08 (2)	-	0,10
2c		-	n.d	1,11
2d		-	n.d	1,15
2e		-	n.d	1,01
2f		-	n.d	0,92
2 g		1,7 $\pm$ 0,91 (3)	++	0,56

(continuación)

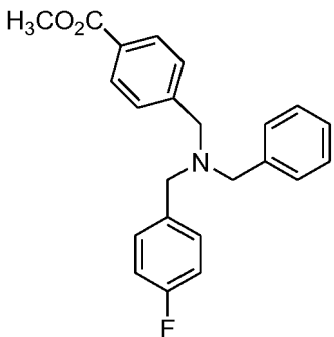
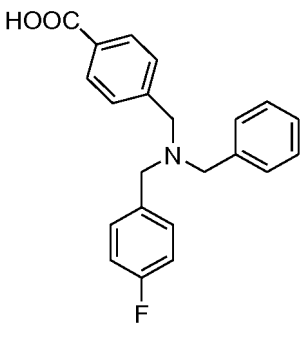
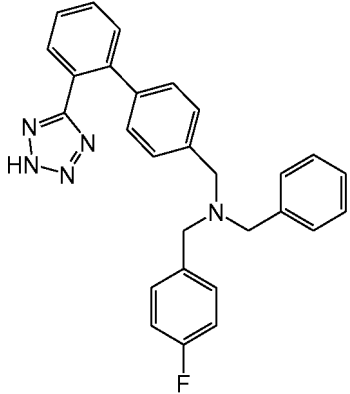
Compuesto	Estructura	CE ₅₀ en μM (n)	Efecto en la fosforilación de PLB en cardiomiocitos	Viabilidad (100 μM) 24 horas
2h		-	n.d	0,91

- = sin actividad,
 += posible efecto,
 ++= efecto,
 n.d= no efectuado

Tabla 3 Resumen del efecto y la viabilidad de las aminas terciarias sintetizadas con tres sustituyentes diferentes. Se proporciona la media de CE₅₀ con $\pm$ desviación típica (n=3) o $\pm$ semiintervalo (n=2).

Compuesto	Estructura	CE ₅₀ (n)	Efecto en la fosforilación de PLB en cardiomiocitos	Viabilidad (100 μM) 24 horas
3a		-	n.d	0,79
3b		5,43 $\pm$ 1,11 (2)	n.d	0,03
3c		0,44 $\pm$ 0,18 (3)	+	0,74
3d		2,45 $\pm$ 0,73 (3)	-	0,58

(continuación)

Compuesto	Estructura	CE ₅₀ (n)	Efecto en la fosforilación de PLB en cardiomiocitos	Viabilidad (100 µM) 24 horas
3e		34,84 (1)	n.d	0,57
3f		40,56 ± 7,4 (3)	+	0,98
3g		47,07 (1)	n.d	0,80

- = sin actividad,
 += posible efecto,
 ++= efecto,
 n.d= no efectuado

Ejemplo 45

- 5 Después del ejemplo 43, se ensayaron dos compuestos, 2g y 3d (fig. 9A.B y 9C, respectivamente) en más detalle respecto de su capacidad para interferir con la fosforilación del fosfolambano después de la estimulación de cultivos de cardiomiocitos primarios neonatales (fig. 9A y 9C) o adultos (fig. 9B). Como puede observarse en la figura, el compuesto 2g inhibió la fosforilación del fosfolambano con un efecto semimáximo de aproximadamente 40 y 100 µM en cardiomiocitos neonatales y adultos, respectivamente, mientras que el compuesto 3d tuvo un efecto semimáximo de aproximadamente 100 µM en células neonatales.

Ejemplo 46

- 15 Se aislaron cardiomiocitos de ratas adultas y se perfundieron con solución externa (NaCl 125, CsCl 20, D-glucosa 5, MgCl₂ 1, CaCl₂ 1,8, Hepes 10, 4-aminopiridina 5, probenecid 2, pH 7,4 mediante NaOH). La diálisis celular se logró con pipetas zonales de 1-2 MΩ, rellenas con (en mM): CsCl 115, TEACl 20, Hepes 10, MgATP 5, Na₂-fosfocreatinina 5, EGTA 0,04, AMPc 0,005, ajustada a pH = 7,2 con CsOH. El compuesto 2g (sal de mesilato disuelta en agua) se incubó a una concentración de 10 uM. La fluorescencia de Ca de células completas de células con pinza de voltaje se

llevó a cabo con un monocromador Cairn Research Optoscan (excitación a 488 nm, emisión a 515 nm, pase largo) (Cairn Research Ltd., Faverham, R. U.). Aplicando una etapa de voltaje cuadrado de 100 ms de -45 a 0 mV a 0,125 Hz mediante un amplificador Axoclamp 2B (Axon Instruments, Foster City, CA, EE. UU.), se registraron los tránsitos de Ca basal y se obtuvieron los valores de tau mediante ajuste monoexponencial de la fase de extrusión de Ca^{2+} de

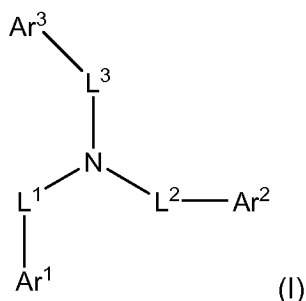
5 tránsitos regulares (τ) y tránsitos de cafeína (τ_{caf}) tras aplicaciones rápidas de cafeína 10 mM. La constante de velocidad de SERCA2 se calculó del siguiente modo: $k_{\text{SERCA}} = 1/\tau - 1/\tau_{\text{caf}}$.

Como puede observarse en la figura, la incubación con compuesto 2g en presencia de AMPc aumentó la actividad de SERCA2, lo que da lugar a una recaptación más rápida de calcio en el retículo sarcoplasmático y a la relajación del

10 corazón para permitir su llenado. Esto indica la capacidad de este tipo de compuestos para regular la actividad de SERCA2, de forma positiva o negativa, posiblemente dependiendo de la concentración u otros aspectos de la relación entre estructura y actividad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de la insuficiencia cardíaca congénita, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca posterior a infarto, insuficiencia cardíaca congestiva, daño por reperfusión, cardiomiopatía dilatada o arritmia.

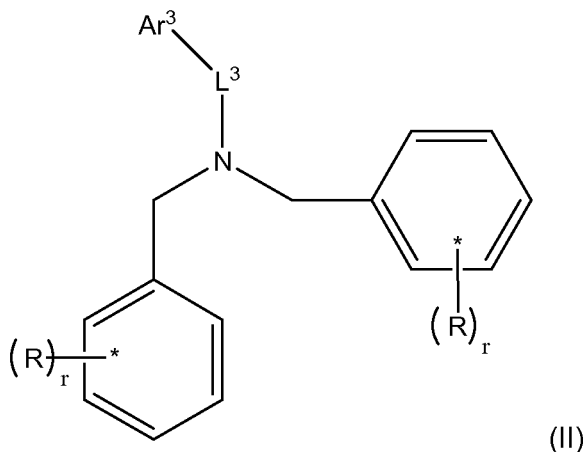


en donde

L¹, L² y L³ independientemente denotan alquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con un fenilo;
 Ar¹, Ar² y Ar³ independientemente denotan un fenilo opcionalmente sustituido con un R;
 R denota independientemente F, Cl, Br, I, haloalquilo C₁-C₄, OR¹, SR¹, NO₂, NR²R³, C(=O)Y, SO₃H, alquilo C₁-C₄, alquil-fenilo C₁-C₄ o un fenilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros;
 R¹ denota H o alquilo C₁-C₄;
 R² y R³ independientemente denotan H o alquilo C₁-C₄;
 Y denota OR⁵ o NR⁶R⁷;
 R⁵ denota H o alquilo C₁-C₄; y
 R⁶ y R⁷ independientemente denotan H, alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₆.

2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L¹, L² y L³ independientemente denotan alquileo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con un fenilo.

3. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que tiene la fórmula (II)

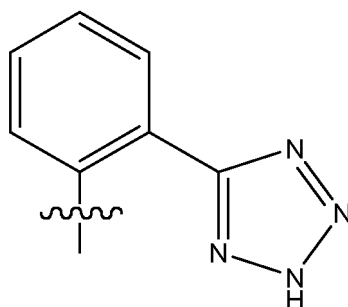


en donde

r denota 0 o 1; y
 L³ denota alquileo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con un fenilo.

4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde L³ denota -CH₂-, -CH(CH₃)- o -CH₂CH₂CH(C₆H₅)-.

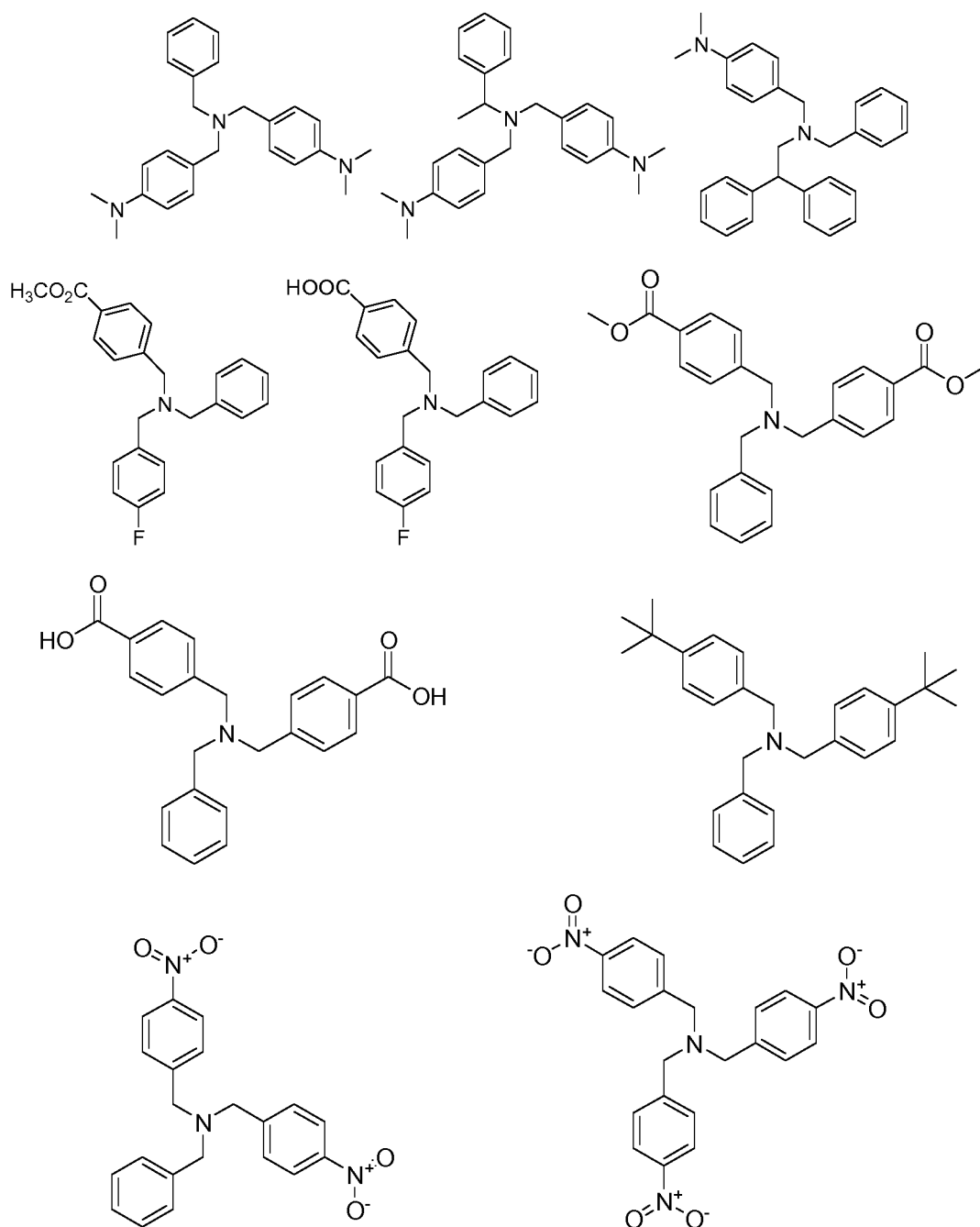
5. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde R denota independientemente F, Cl, CF₃, OR¹, NO₂NR²R³, C(=O)Y, alquilo C₁-C₄, alquil-fenilo C₁-C₄, o

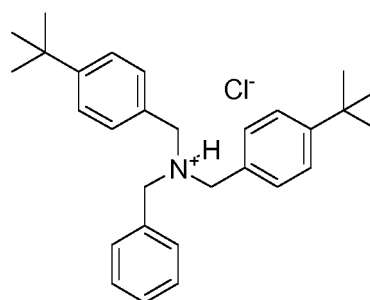
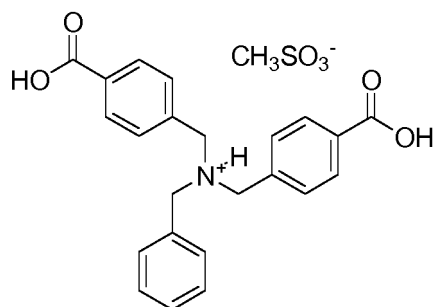
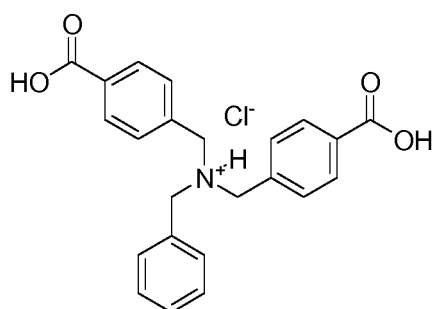
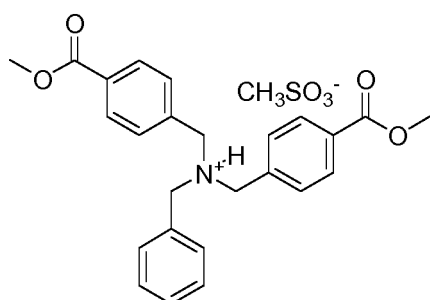
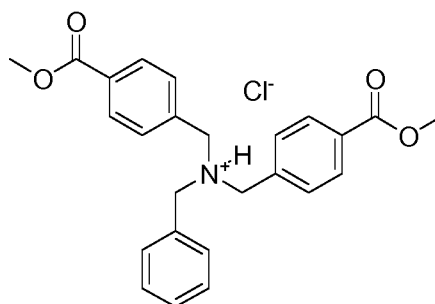
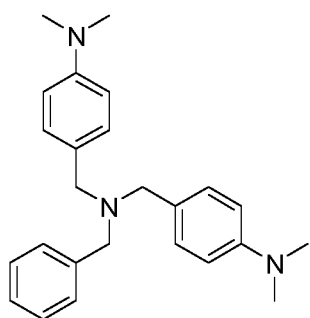
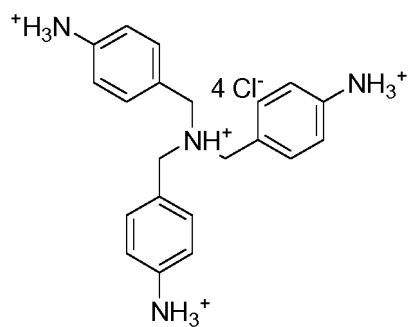
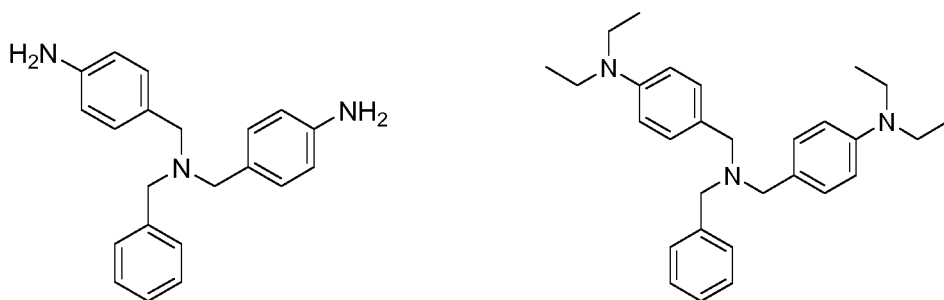


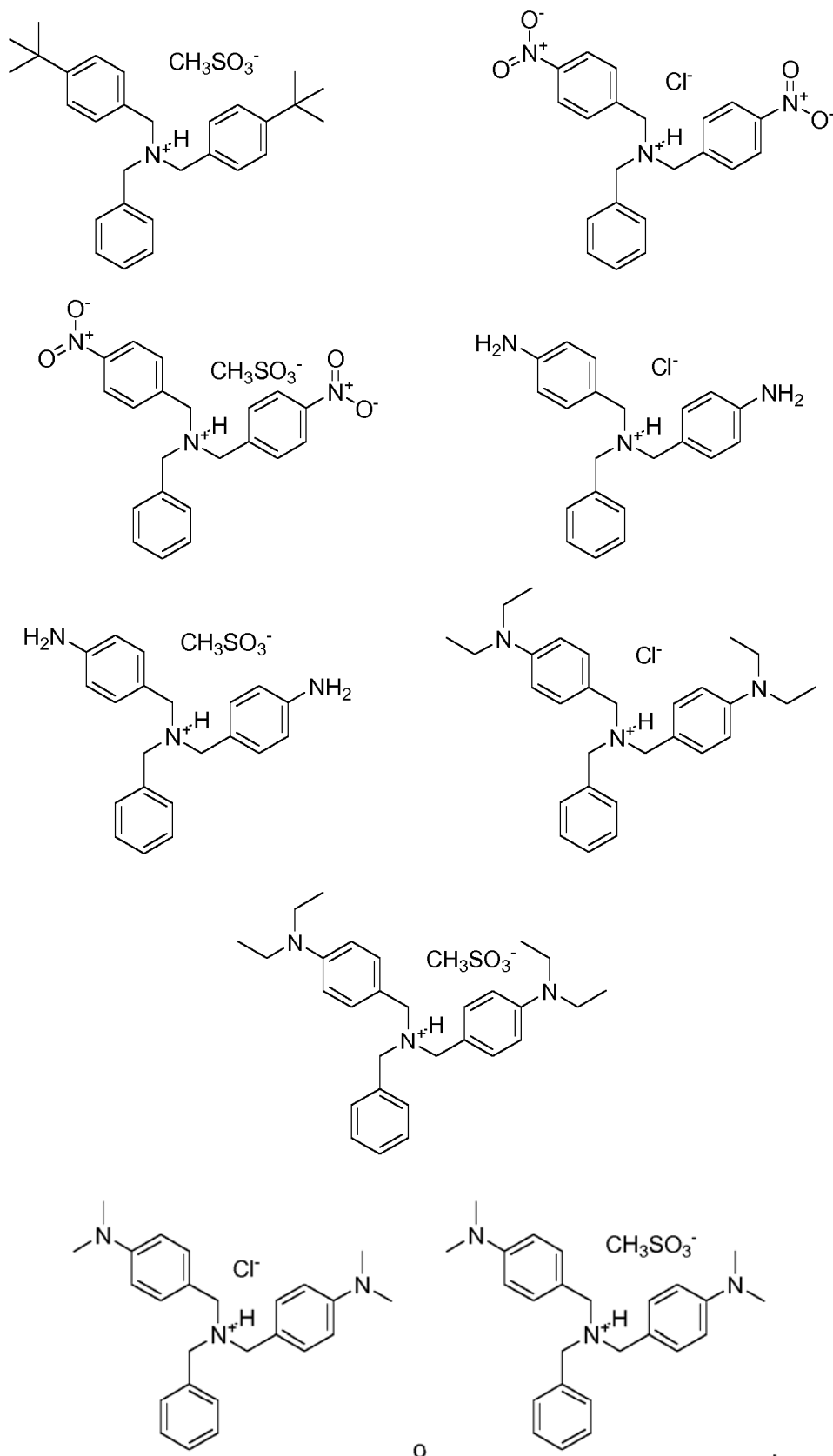
6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R denota independientemente F, Cl, CF₃, OR¹, C(=O)Y, alquilo C₁-C₄ o alquil-fenilo C₁-C₄.

5

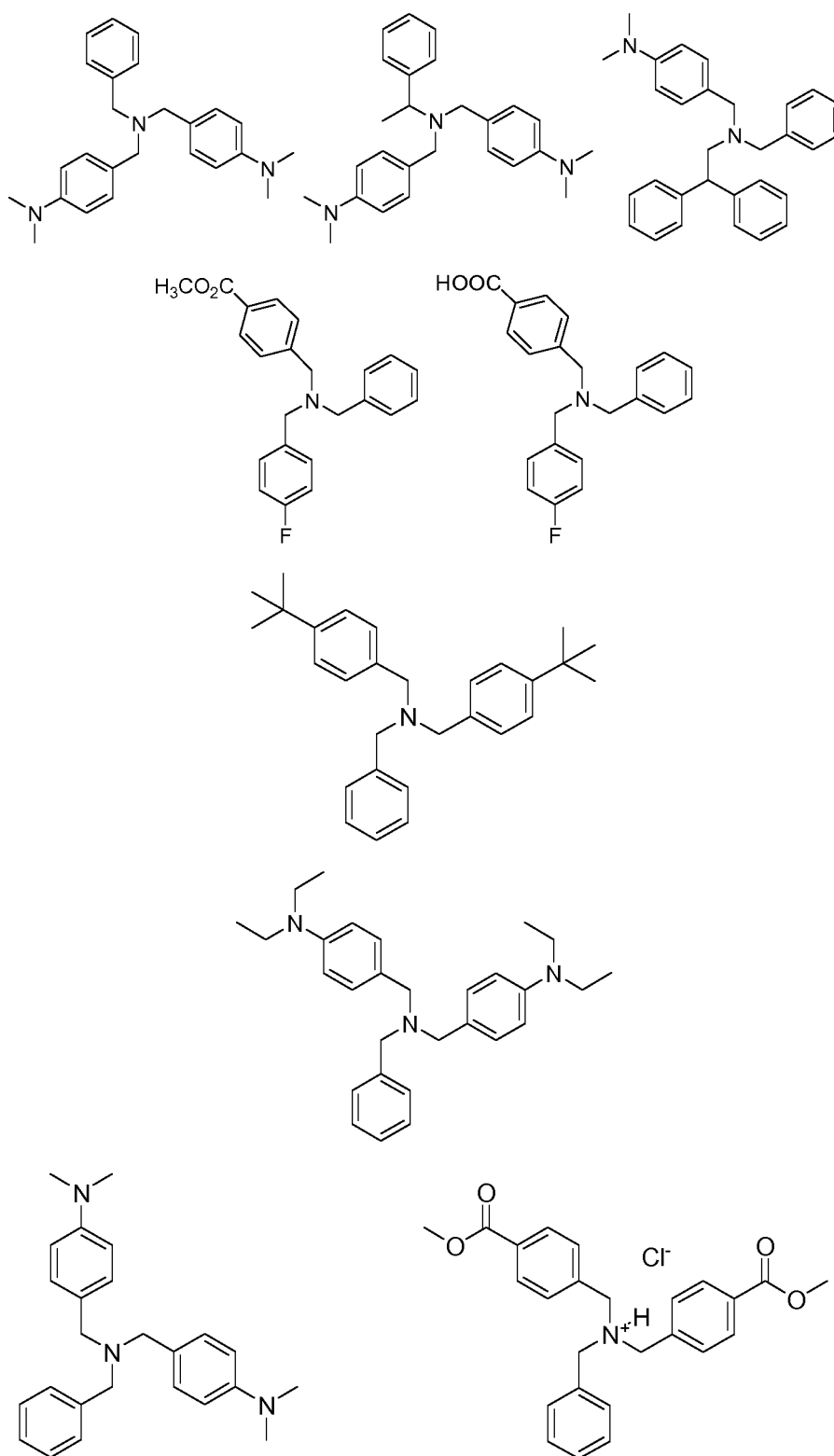
7. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

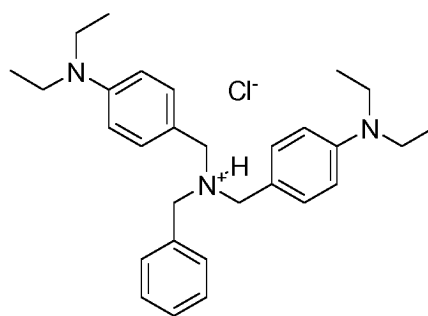
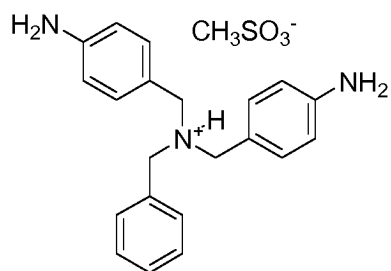
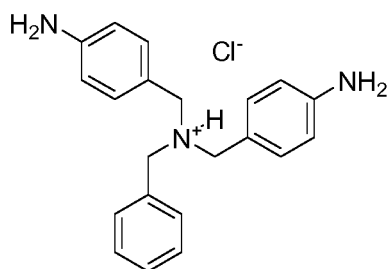
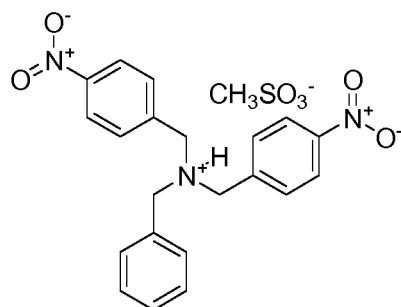
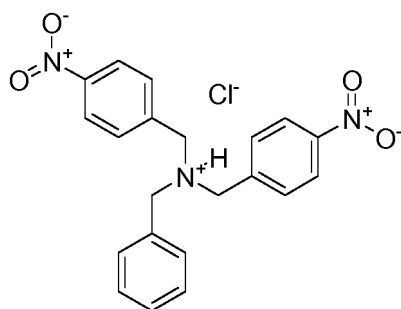
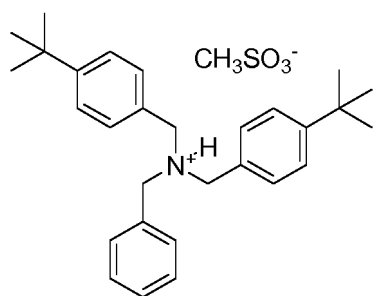
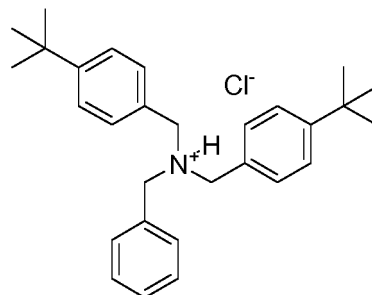
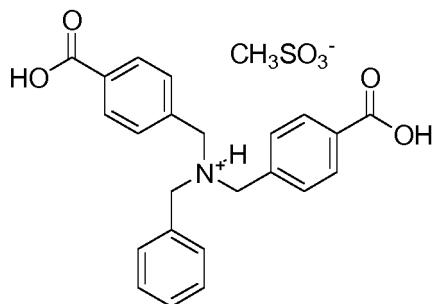
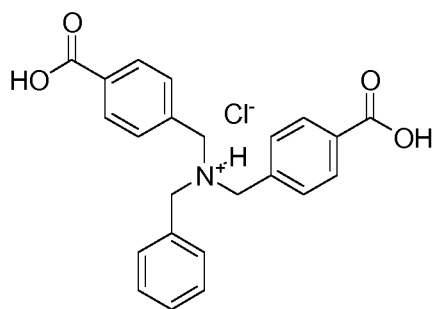
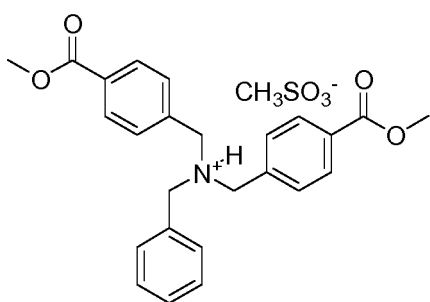


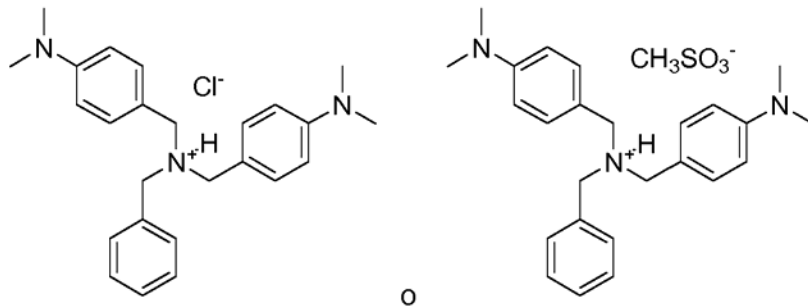
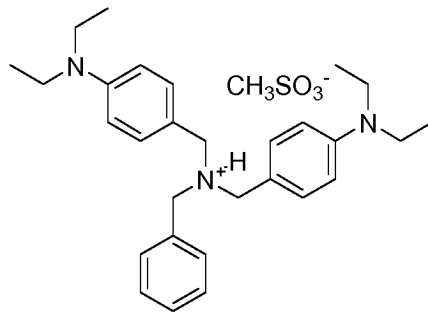




8. Un compuesto que tiene la fórmula:







- 5 9. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento del infarto de miocardio o de la insuficiencia cardíaca congestiva o para su uso en la protección frente a la insuficiencia cardíaca posterior a infarto.
- 10 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 y uno o más excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

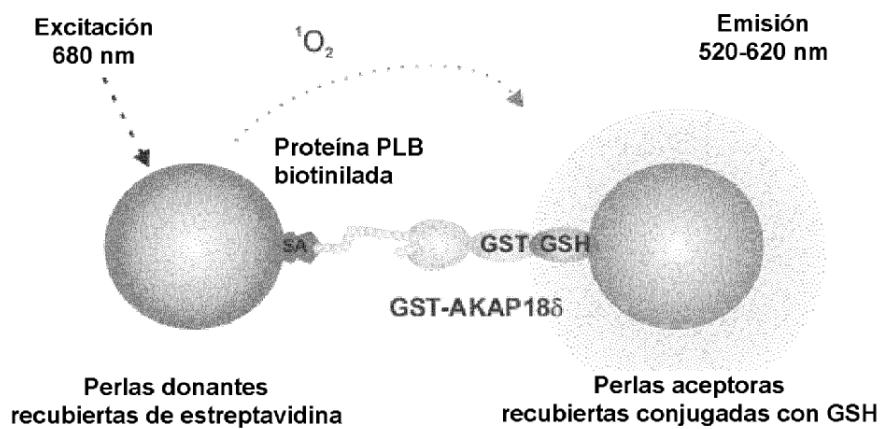
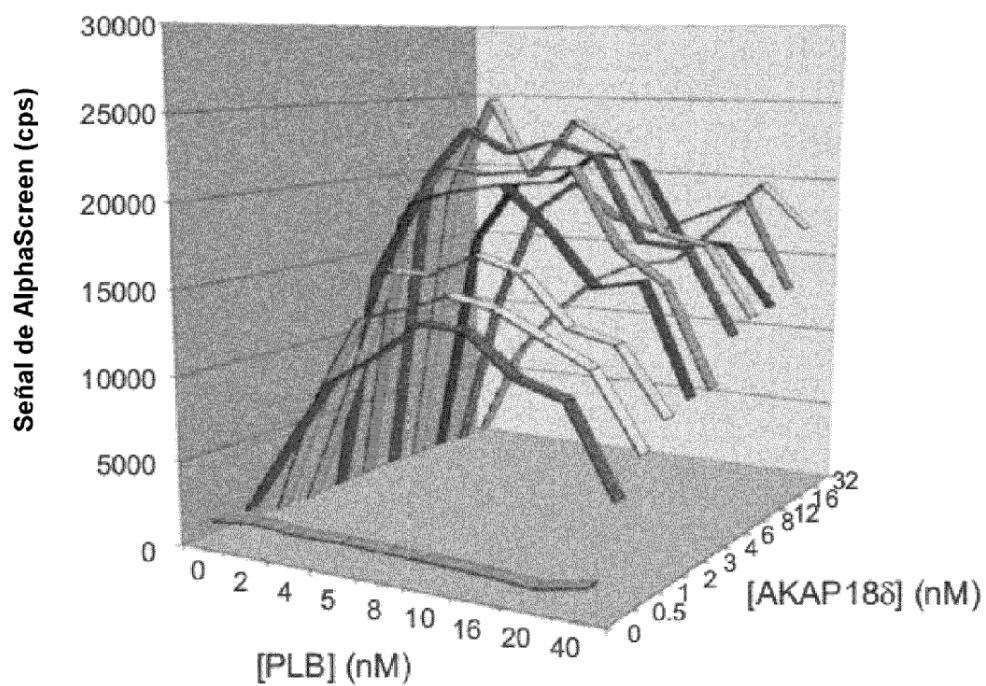
A**B**

Fig 1

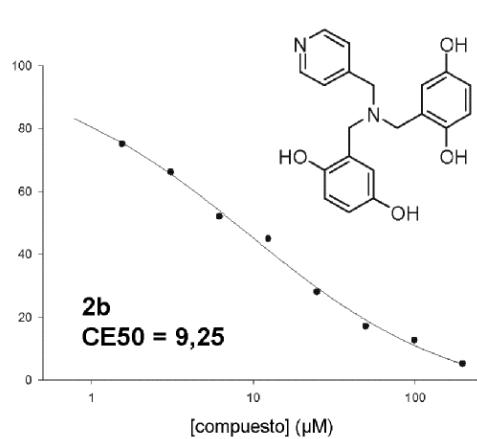


Fig 2

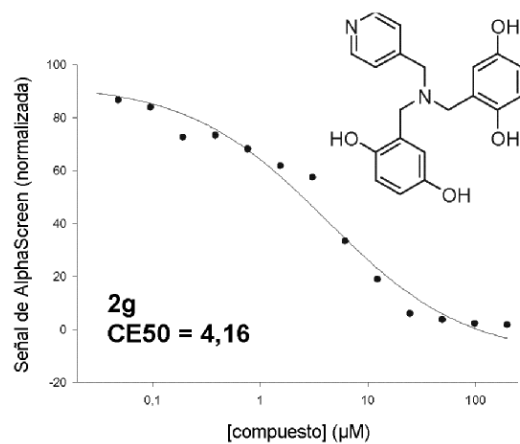


Fig 3

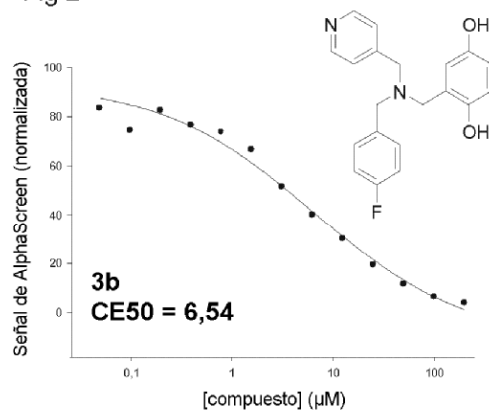


Fig 4

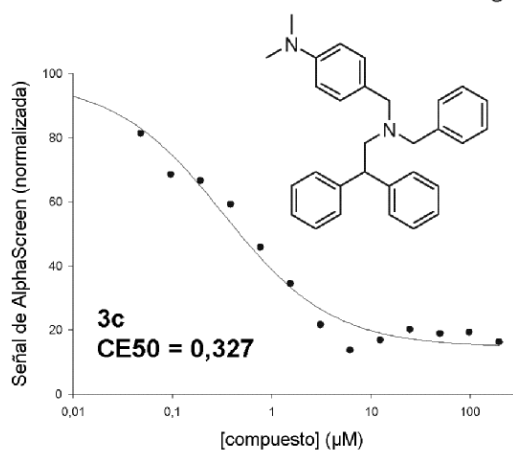


Fig 5

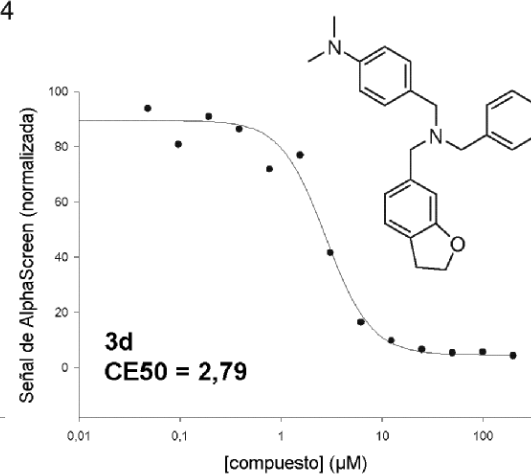


Fig 6

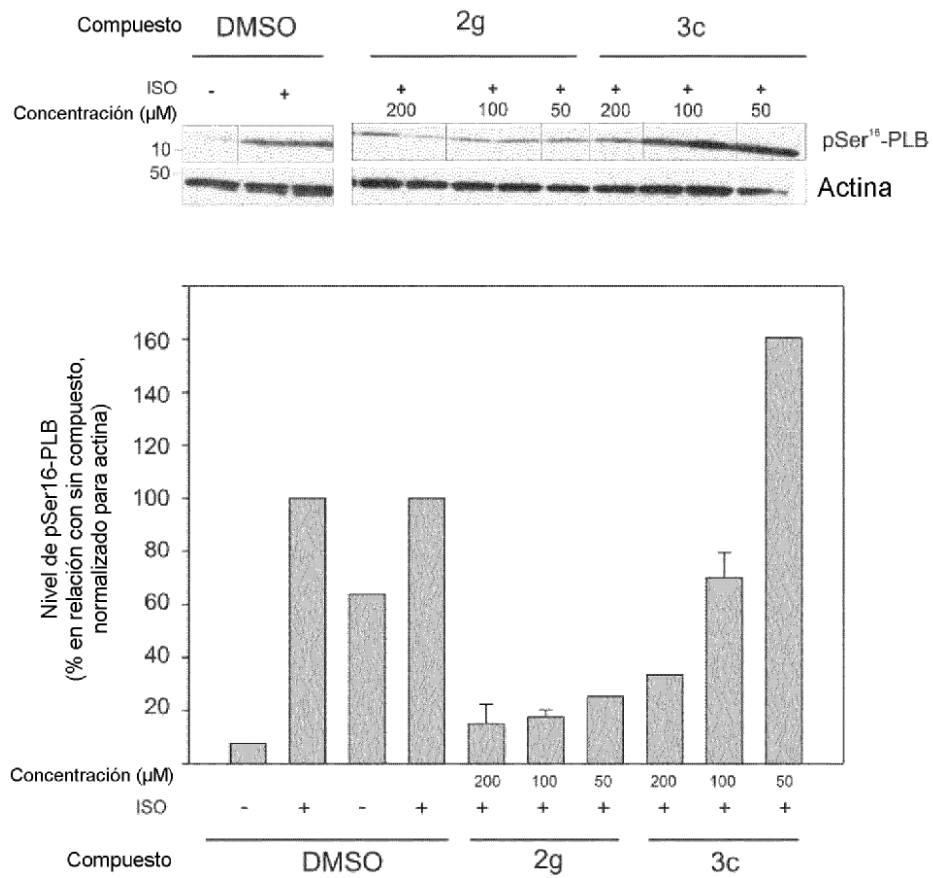


Fig 7

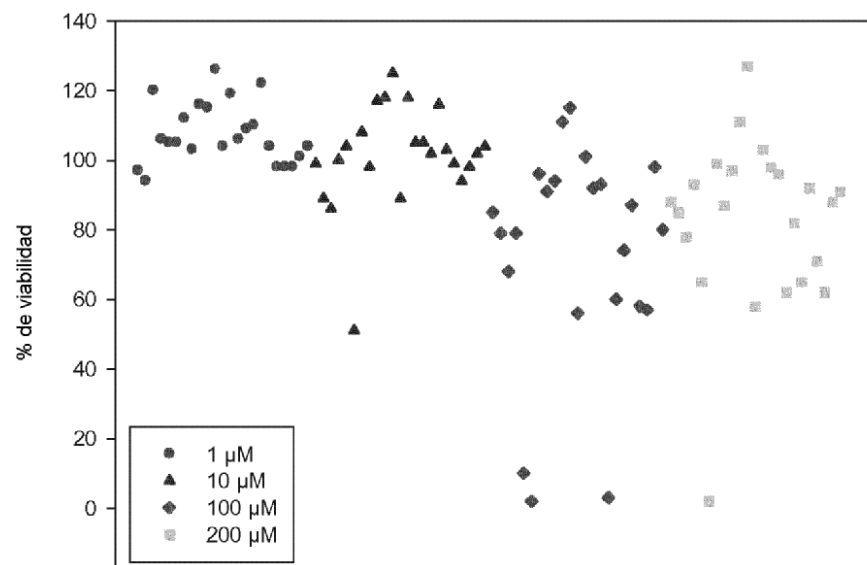


Fig 8

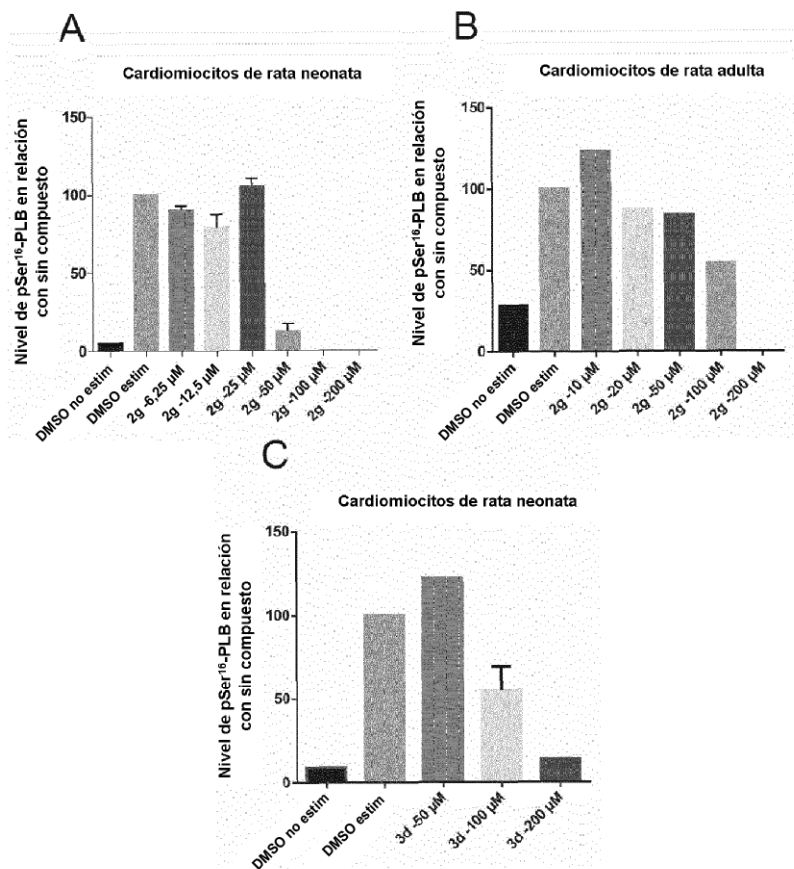


Fig 9

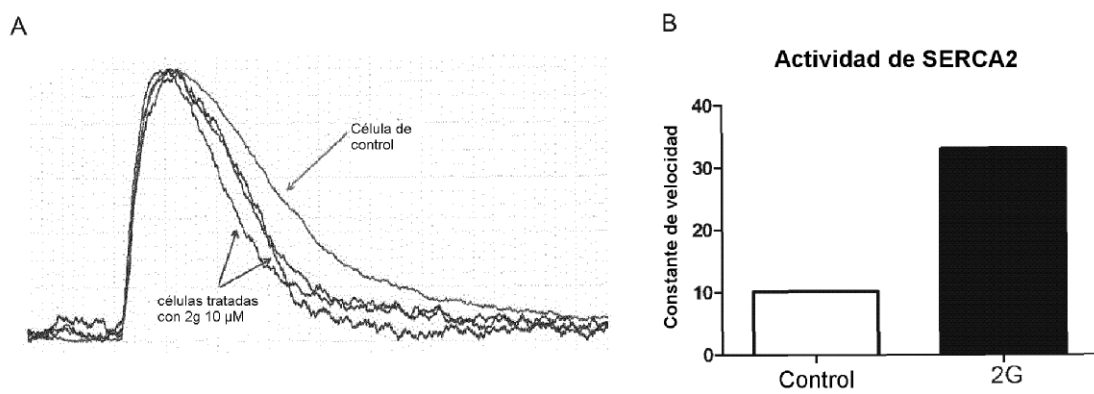


Fig 10