



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 290 201**

51 Int. Cl.:
C07C 311/08 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01998533 .2**
86 Fecha de presentación : **30.11.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1341753**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2003**

54 Título: **Ciclohexil(alquil)-propranolaminas, su preparación y composiciones farmacéuticas que las contienen.**

30 Prioridad: **30.11.2000 FR 00 15477**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2008

73 Titular/es: **Sanofi-Aventis**
174, avenue de France
75013 Paris, FR

72 Inventor/es: **Bovy, Philippe, R.;**
Cecchi, Roberto;
Courtemanche, Gilles;
Oliva, Ambrogio;
Viviani, Nunzia y
Croci, Tiziano

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 290 201 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

Ciclohexil(alquil)-propanolaminas, su preparación y composiciones farmacéuticas que las contienen.

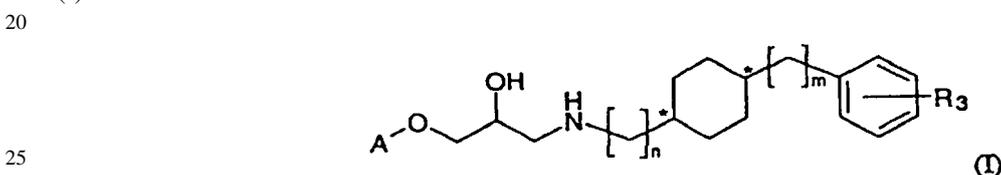
5 La presente invención se refiere a nuevas ciclohexil(alquil)-propanolaminas, a las composiciones farmacéuticas que las contienen y a un procedimiento para su preparación y la de los intermedios de síntesis de este procedimiento.

En el documento WO99/65895 se describen fenoxipropanolaminas en las que la amina engloba una piperidina sustituida, mostrando estos compuestos una actividad agonista con respecto al receptor beta-3 adrenérgico.

10 El receptor beta-3 adrenérgico ha sido objeto de numerosos estudios dirigidos a sintetizar compuestos agonistas con respecto a este receptor, ejerciendo estos compuestos un efecto antiobesidad y antidiabético importante en seres humanos, como se describe, por ejemplo, en el artículo de Weyer, C. *et al.*, Diabetes Metab., 1999, 25(1):11-21.

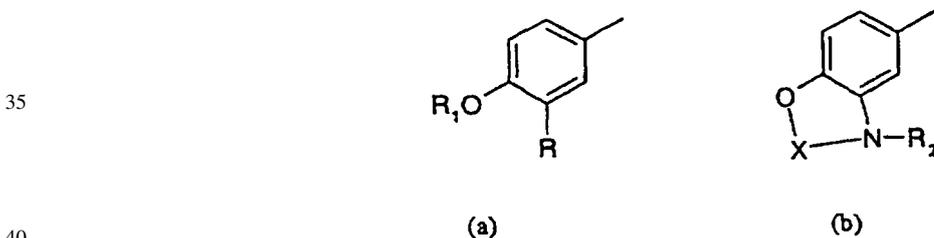
15 Actualmente, se ha encontrado que ciertas propanolaminas que engloban un grupo ciclohexil(alquilo) sobre la amina poseen una potente actividad agonista con respecto a los receptores beta-3 adrenérgicos.

Así, la presente invención se refiere, según uno de sus aspectos, a ciclohexil(alquil)-propanolaminas de fórmula (I):



en la que:

30 A es un grupo de fórmula (a) o (b)



en la que

45 R representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo $-S(O)_2(C_1-C_4)$ alquilo, un grupo $-NHSO_2(C_1-C_4)$ alquilo, un grupo $-SO_2NH(C_1-C_4)$ alquilo, un grupo $-NHSO_2$ fenil- (C_1-C_4) alquilo o un grupo $-NHSO_2$ fenilo, pudiendo dicho fenilo estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo (C_1-C_4) alquilo o un grupo (C_1-C_4) alcoxi;

50 R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo (C_1-C_4) alquilo, un grupo $-CO(C_1-C_4)$ alquilo, un grupo fenil- (C_1-C_4) alquilo o un grupo $-CO$ -fenilo, pudiendo dicho fenilo estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo (C_1-C_4) alcoxi;

R_2 es un átomo de hidrógeno, un grupo $-SO_2(C_1-C_4)$ alquilo, un grupo $-SO_2$ fenil- (C_1-C_4) alquilo o un grupo $-SO_2$ fenilo;

55 X completa un anillo de 5 a 8 átomos, siendo dicho anillo saturado o insaturado, pudiendo estar sustituido con uno o dos grupos (C_1-C_4) alquilo y llevando uno o dos grupos carbonilo;

n, m y z son independientemente 0, 1 ó 2;

60 R_3 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo (C_1-C_6) alquilo, un grupo (C_1-C_4) alcoxi, un grupo $-COO(C_1-C_4)$ alquilo, un grupo $-CO-(C_1-C_4)$ alquilo, un grupo $-NHSO_2(C_1-C_4)$ alquilo, un grupo $NHSO_2$ fenil- (C_1-C_4) alquilo, $-NO_2$, $-CN$, $-CONR_4R_5$, $-COOH$, un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo ó 4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo;

65 R_4 y R_5 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un fenilo, un grupo (C_1-C_4) alquilo o un grupo fenil- (C_1-C_4) alquilo;

o bien

ES 2 290 201 T3

R₄ y R₅ con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, pueden formar un anillo de 5 a 7 átomos en total; así como a sus sales o solvatos.

5

En la presente descripción, las terminologías “(C₁-C₄)alquilo” y “(C₁-C₆)alquilo” designan radicales monovalentes de un hidrocarburo de cadena saturada lineal o ramificada C₁-C₄ y C₁-C₆, respectivamente.

10

En la presente descripción, el término “halógeno” designa un átomo escogido entre cloro, bromo, yodo y flúor.

Son compuestos preferidos aquéllos en que n y m son cada uno de ellos cero.

Otros compuestos preferidos son aquéllos en que R₁ es un átomo de hidrógeno.

15

Otros compuestos preferidos son aquéllos en que R se escoge entre un grupo -NHSO₂(C₁-C₄)alquilo, un grupo -NHSO₂fenil-(C₁-C₄)alquilo o un grupo -NHSO₂fenilo.

Otros compuestos preferidos son aquéllos en que R₃ es -COO(C₁-C₄)alquilo, -CO(C₁-C₄)alquilo o CONR₄R₅.

20

Otros compuestos preferidos son aquéllos en que R₄ se encuentra en la posición 4 del benceno.

Otros compuestos preferidos son aquéllos en que z es 2.

25

Otros compuestos preferidos son aquéllos en que X es un metileno, un etileno o un propileno.

Otros compuestos preferidos son aquéllos en que X es un carbonilo, un grupo -COCO-, un grupo -CO-C((C₁-C₄)alquilo)₂-CO-, un metileno mono- o di-sustituido con un grupo (C₁-C₄)alquilo o un grupo -COCH₂-.

30

Grupos -NHSO₂fenil-(C₁-C₄)alquilo y -SO₂fenil-(C₁-C₄)alquilo preferidos son, respectivamente, los grupos bencilsulfonil-amino y bencilsulfonilo.

En los casos en que R₄ y R₅ forman con el átomo de nitrógeno al que están enlazados un anillo de 5 a 7 átomos, piperidina y pirrolidina son los anillos preferidos.

35

Las sales de los compuestos de fórmula (I) según la presente invención comprenden tanto las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como hidrocloreto, hidrobromuro, sulfato, hidrógeno sulfato, dihidrógeno fosfato, citrato, maleato, tartrato, fumarato, gluconato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, etc., como las sales de adición que permiten una separación o una cristalización conveniente de los compuestos de fórmula (I), tales como picrato, oxalato o las sales de adición con ácidos ópticamente activos, por ejemplo, los ácidos canfosulfónicos y los ácidos mandélicos o mandélicos sustituidos.

40

En los casos en que los compuestos de fórmula (I) poseen un grupo carboxilo libre, las sales comprenden también sales de bases minerales, de preferencia aquéllas de metales alcalinos, tales como sodio o potasio, o de bases orgánicas.

45

Los estereoisómeros ópticamente puros, así como las mezclas de isómeros de los compuestos de fórmula (I) debidas al carbono asimétrico, en cualquier proporción, forman parte de la presente invención.

50

Son compuestos de fórmula (I) preferidos los compuestos en los que la configuración del carbono de la propano-lamina que lleva el grupo OH es (S).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden presentar en forma de isómeros geométricos “cis” o “trans”, según la posición relativa de los sustituyentes en las posiciones 1 y 4 del núcleo ciclohexilo (marcadas con un asterisco). Estos isómeros puros y sus mezclas, en cualquier proporción, forman parte de la presente invención.

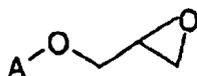
55

Las mezclas de estereoisómeros ópticos y geométricos anteriormente descritos, en cualquier proporción, forman igualmente parte de la presente invención.

60

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula (II):

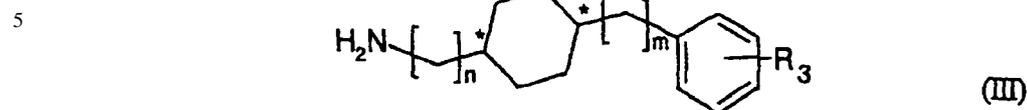
65



(II)

ES 2 290 201 T3

en la que A es tal como se ha indicado anteriormente, con una amina de fórmula (III)



10 en la que n, m y R₃ son tal como se ha definido anteriormente, transformando eventualmente el compuesto de fórmula (I) así obtenido en una de sus sales o de sus solvatos.

15 Más particularmente, la reacción entre los compuestos de fórmula (II) y (III) se lleva a cabo en un disolvente orgánico, tal como un alcohol inferior, como metanol, etanol, isopropanol y terc-butanol; dimetilsulfóxido; un éter lineal o cíclico; una amida, como dimetilformamida o dimetilacetamida, o todavía, en mezclas de estos disolventes; utilizándose preferiblemente cantidades al menos equimoleculares de los reactivos.

20 La temperatura de la reacción está comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente escogido.

25 En los casos en que R₁ representa hidrógeno, es preferible proteger el grupo funcional con un grupo protector, con el fin de aumentar el rendimiento de la reacción. Como grupos protectores se pueden utilizar los grupos protectores usuales para los grupos fenol, tales como, por ejemplo, metoxietoximetilo (MEM), trimetilsililetoximetilo (SEM), bencilo, eventualmente sustituido, o benzoílo, según técnicas perfectamente conocidas.

También se pueden proteger otros grupos funcionales eventualmente presentes (grupos amino, por ejemplo), mediante grupos protectores apropiados, según técnicas convencionales perfectamente conocidas.

30 Los compuestos de fórmula (II) son compuestos conocidos en la bibliografía, o bien, se pueden preparar mediante procedimientos análogos a los procedimientos descritos.

35 Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar a partir de un intermedio de fórmula (IX) que se obtiene según el esquema siguiente.

40 (Esquema pasa a página siguiente)

45

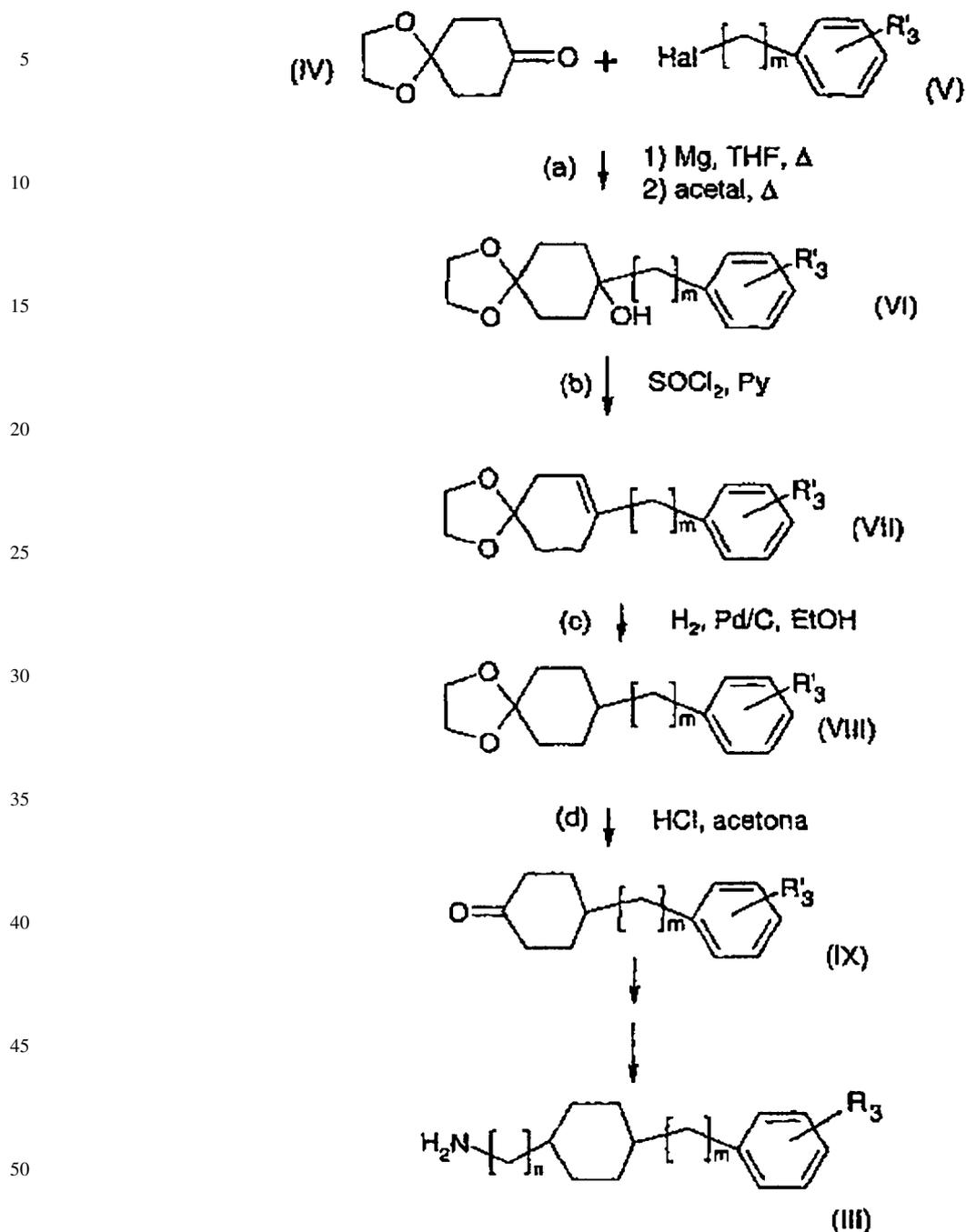
50

55

60

65

Esquema 1



55 En las fórmulas del Esquema 1, m es tal como se ha definido anteriormente y Hal representa un halógeno, de preferencia bromo, mientras que R'₃ es un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, 4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, (C₁-C₄)alquilo o (C₁-C₄)alcoxi.

60 Se trata de reacciones perfectamente conocidas por el experto en la materia; la etapa de condensación se puede llevar a cabo, por ejemplo, de una forma análoga a la descrita por Meyers *et al.*, J. Org. Chem., 1974, 39 :2787. El alcohol intermedio (VI) se transforma en el derivado (VII), por ejemplo, según el método descrito por A.M. Gonzales-Cameno *et al.* en Tetrahedron, 1994, 50:10971, o bien con POCl₃, como se describe en el documento Org. Prep. Proced. Int., 1995, 27:122, y seguidamente en el derivado saturado (VIII) mediante una reacción convencional de reducción. La hidrólisis del grupo acetal se puede realizar de forma análoga a la reacción descrita por C. Szantay *et al.*, Tetrahedron, 1996, 52(33):11053.

65

El intermedio de fórmula (IX) se puede utilizar para preparar los compuestos de fórmula (III) transformando, por ejemplo, el grupo carbonilo del ciclohexano en un grupo amino, por reducción de la oxina correspondiente, o bien,

ES 2 290 201 T3

cuando n es 1 ó 2, en un grupo aminoalquilo, por reacción con un cianuro o con nitrometano, o bien, por reacción de Wittig con el fosfonato deseado, según reacciones perfectamente conocidas.

En los casos en que R₃ es un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo ó 4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, el compuesto de fórmula (III) en el que R₃ es -COOH se obtiene fácilmente por hidrólisis.

La mayor parte de los compuestos de fórmula (III), tales como, por ejemplo, aquéllos en los que R₃ es -CN, -CO (C₁-C₄)alquilo, -COO(C₁-C₄)alquilo, un grupo sulfonamido, un átomo de halógeno o -NO₂, pueden obtenerse posteriormente por transformación del compuesto de fórmula (III) en el que R₃ es -COOH, según reacciones perfectamente conocidas por el experto en la materia, después de proteger el grupo NH₂ con un grupo protector como, por ejemplo, el grupo BOC y/o el grupo bencilo.

Alternativamente, se puede utilizar como producto de partida el compuesto de fórmula (V) en el que R₃ es -CN y m=0, 1; en este caso, la condensación de la etapa (a) se efectúa como se describe, por ejemplo, en el documento J. Med. Chem., 1992, 35: 320, transformándose fácilmente el producto (III) obtenido al final del procedimiento anterior en los derivados en los que R₃ es -COOH, -CO(C₁-C₄)alquilo o -CONR₄R₅ después de proteger el grupo NH₂ con un grupo protector como, por ejemplo, el grupo BOC (*tert*-butoxicarbonilo) y/o el grupo bencilo.

Los isómeros "cis" y "trans" se pueden obtener por separación de la mezcla, por ejemplo, mediante cromatografía o mediante cristalización selectiva, según procedimientos convencionales.

La actividad de los compuestos de la presente invención con respecto a la actividad beta-3 se ha puesto de manifiesto con la ayuda de ensayos *in vitro* sobre colon humano, según el método descrito por T. Croci *et al*, Br. J. Pharmacol., 1997, 122: 139P, por L. Manara *et al.*, Gut, 2000, 47:337-342 y en el documento EP-B-436435.

Más particularmente, se ha constatado que los compuestos de fórmula (I) son mucho más activos sobre el colon aislado que sobre la aurícula y sobre la tráquea.

Estas propiedades sorprendentes de los compuestos de fórmula (I) permiten considerar su utilización como medicamentos con acción beta-3 agonista.

Además, los compuestos de fórmula (I) son poco tóxicos; es de destacar que su toxicidad aguda es compatible con su utilización como medicamentos para el tratamiento de enfermedades en las que los compuestos que poseen afinidad por el receptor beta-3, especialmente los beta-3 agonistas, encuentran su aplicación. Tales enfermedades están descritas en la bibliografía. Los compuestos de fórmula (I), así como sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden por tanto indicarse, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, tales como las enfermedades inflamatorias intestinales, tales como el síndrome del colon irritable (IBD), como moduladores de la motricidad intestinal, como lipolíticos, agentes antiobesidad, antidiabéticos, psicotropos, anti-glaucomatosos, cicatrizantes, anti-depresores, como inhibidores de las contracciones uterinas, como tocolíticos para prevenir o retrasar los partos prematuros, para el tratamiento y/o la profilaxis de la dismenorrea. Por otra parte, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en el tratamiento de ciertas enfermedades del sistema nervioso central, tales como, por ejemplo, depresión, así como en ciertos trastornos del sistema urinario, tales como la incontinencia urinaria.

La utilización de los compuestos de fórmula (I) anteriormente descritos, así como la de sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de los medicamentos anteriormente mencionados constituye un aspecto ulterior de la presente invención.

Para tal utilización, se administra a los mamíferos que necesitan tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) antes mencionados y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar en dosis diarias de 0,01 a 20 mg por kg de peso corporal del mamífero a tratar, preferentemente en dosis diarias de 0,1 a 10 mg/kg. En el ser humano, la dosis puede variar preferentemente de 0,5 mg a 1500 mg por día, más en particular, de 2,5 a 500 mg, según la edad del individuo a tratar, del tipo de tratamiento, a saber, profiláctico o curativo, y de la gravedad de la afección. Los compuestos de fórmula (I) se administran generalmente en dosis unitarias de 0,1 a 500 mg, de preferencia de 0,5 a 100 mg de principio activo, de una a cinco veces por día.

Dichas dosis unitarias se formulan preferentemente en composiciones farmacéuticas en las que el principio activo se mezcla con un excipiente farmacéutico.

Así, según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto de fórmula (I) anteriormente mencionado o una de sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración por vía oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, transdérmica o rectal, los ingredientes activos de fórmula (I) anteriormente descritos, así como sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar en formas unitarias de administración, mezclados con soportes farmacéuticos clásicos, a animales y seres humanos, para el tratamiento de

ES 2 290 201 T3

las afecciones anteriormente mencionadas. Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual y bucal, las formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración local y las formas de administración rectal.

5 Cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un vehículo farmacéutico tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, goma arábiga o análogos. Se pueden recubrir los comprimidos de sacarosa o de otras materias apropiadas o incluso se pueden tratar de forma que tengan una actividad prolongada o retardada y que liberen de forma continua una cantidad predeterminada de principio activo.

10 Se obtiene una preparación en cápsulas mezclando el ingrediente activo con un diluyente y vertiendo la mezcla obtenida en las cápsulas blandas o duras.

15 Una preparación en forma de jarabe o de elixir puede contener el ingrediente activo conjuntamente con un edulcorante preferentemente acalórico, metilparabeno y propilparabeno como antisépticos, así como un agente saborizante y un colorante apropiado.

20 Los polvos o los gránulos dispersables en agua pueden contener el ingrediente activo mezclado con agentes de dispersión, agentes humectantes o agentes de puesta en suspensión, como la polivinilpirrolidona, e igualmente con edulcorantes o correctores del sabor.

25 Para administración local, se mezcla el principio activo con un excipiente para la preparación de cremas o ungüentos, o bien, se disuelve en un vehículo para administración intraocular, por ejemplo, en forma de colirio.

Para administración rectal, se recurre a supositorios preparados con aglutinantes que funden a la temperatura rectal, por ejemplo, manteca de cacao o polietilenglicoles.

30 Para administración parenteral, se utilizan suspensiones acuosas, disoluciones salinas o disoluciones estériles e inyectables que contienen agentes de dispersión y/o humectantes farmacológicamente compatibles, por ejemplo, propilenglicol o butilenglicol.

35 El principio activo también puede formularse en forma de microcápsulas, eventualmente con uno o varios soportes o aditivos.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de las patologías que mejoran mediante una acción beta-3-agonista, que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

40 Los compuestos de fórmula (I), especialmente los compuestos (I) marcados isotópicamente, pueden también utilizarse como herramientas de laboratorio en ensayos bioquímicos.

45 Los compuestos de fórmula (I) se enlazan al receptor beta-3-adrenérgico. Se pueden, por tanto, utilizar estos compuestos en un ensayo común de formación de enlaces ("binding"), en el que se emplea un tejido orgánico en el que este receptor es particularmente abundante y se mide la cantidad de compuesto (I) desplazada por un compuesto a ensayar, con objeto de evaluar la afinidad de dicho compuesto con respecto a los sitios de enlace de este receptor particular.

50 Otro objeto específico de la presente invención es, por lo tanto, un reactivo utilizable en ensayos bioquímicos, que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) convenientemente marcado.

Los ejemplos siguientes ilustran mejor la invención. En estos ejemplos se pueden utilizar las abreviaturas siguientes:

55 Ph = fenilo; Bn = bencilo; Me = metilo; Et = etilo; Bu = butilo; Ox = 4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo.

Preparación 1

4-(4-oxociclohexil)-benzoato de etilo

60 (i) 8-[4-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-fenil]-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol

65 Se vierte gota a gota una disolución de 8 g de 2-(4-bromofenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol (31,5 mmol) en 15 mL de THF anhidro sobre 956 mg de Mg (39,3 mmol) de manera que la mezcla se mantiene a reflujo, calentándose la mezcla a reflujo durante 2,5 horas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se añade, gota a gota, una disolución de 5,41 g de monoetilenacetato de 1,4-ciclohexanodiona (34,65 mmol) en 20 mL de THF anhidro. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después a reflujo durante 1 hora. Se vierte la mezcla en 500 mL de una disolución de NH₄Cl al 10% y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica, se filtra y se evapora el disolvente

ES 2 290 201 T3

a presión reducida. El residuo se cristaliza en acetato de etilo. Se obtiene el producto citado en el encabezamiento en forma de un sólido blanco.

P.f. 146-148°C.

(ii) 2-[4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)-fenil]-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol

Se añaden 73,5 mL de piridina a una disolución de 34 g del producto de la etapa anterior (102,6 mmol) en 250 mL de cloruro de metileno; se enfría la mezcla a una temperatura de 0°C y se añaden, gota a gota, 15 mL de cloruro de tionilo (205 mmol) durante 15 minutos. Después de una hora, se retira el baño de refrigeración y después de una hora se calienta a reflujo durante una hora. Se evapora el disolvente y se añaden 400 mL de agua y 250 mL de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una disolución acuosa y saturada de NaCl. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se secan las fases orgánicas una vez juntas, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene el producto citado en el encabezamiento en forma de un sólido blanco, que se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo/hexano.

P.f. 109-111°C.

(iii) 2-[4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-en-8-il)-fenil]-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol

Se hidrogena una disolución de 33,1 g del producto de la etapa precedente (105,6 mmol) en 350 mL de etanol absoluto en presencia de 4,0 g de Pd/C al 10%, a la presión de 1 atmósfera y a una temperatura de 30°C, durante 5 horas. Se filtra el catalizador y se evapora el disolvente. Se recoge el residuo en hexano y se filtra el sólido blanco. Se obtiene así el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 128-140°C.

(iv) 4-(4-oxociclohexil)-benzoato de etilo

Se disuelven 3 g del producto de la etapa (iii) (9,51 mmol) en 60 mL de etanol, se añaden 4,0 mL de ácido sulfúrico al 96% y se calienta la mezcla a reflujo durante 22 horas. Se evapora parcialmente el disolvente y se recoge con una mezcla de 300 mL de una disolución saturada de bicarbonato de sodio y 150 mL de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una disolución acuosa y saturada de NaCl. Se seca la fase orgánica, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo 8/2. Se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento en forma de sólido.

P.f. 60-62°C.

Preparación 2

4-[4-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-fenil]-ciclohexanona

Se disuelven 2 g del producto de la etapa (iii) de la Preparación 1 (6,34 mmol) en 70 mL de acetona y se añaden 4 mL de ácido clorhídrico 6N. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. Se evapora el disolvente y se recoge con una mezcla de 250 mL de una disolución de bicarbonato de sodio al 5% y 200 mL de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y con una disolución acuosa y saturada de NaCl. Se seca la fase orgánica, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo 6/4. Se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento en forma de sólido blanco.

P.f. 118-120°C.

Preparación 3

4-(4-aminociclohexil)-benzoato de etilo (cis y trans) e hidrocloreuro del isómero trans

(i) 4-[4-(metoxiimino)-ciclohexil]-benzoato de etilo

Se disuelven 2,88 g del producto de la Preparación 1 (11,7 mmol) en 25 mL de etanol y se añaden 1,17 g de O-metil-hidroxilamina (14 mmol) y 5 mL de piridina. Se agita la mezcla a una temperatura de 50°C durante 4 horas. Se evapora el disolvente y se recoge el residuo con una mezcla de 50 mL de agua y 50 mL de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y con una disolución acuosa y saturada de NaCl. Se seca la fase orgánica, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo = 90/10. Se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento en forma de sólido blanco.

P.f. 74-76°C.

ES 2 290 201 T3

(ii) *4-(4-aminociclohexil)-benzoato de etilo (cis y trans) e hidrocloreuro del isómero trans*

Se disuelven 1,42 g del producto de la etapa precedente (5,16 mmol) en 5 mL de THF, en atmósfera de nitrógeno y a una temperatura de 0°C, y se añaden, durante 10 minutos, 11,3 mL de una disolución 1 M de hidruro de boro en THF (11,3 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h y después a reflujo durante una hora. Se añaden a la mezcla 30 mL de etanol y se agita a reflujo durante 1 hora, añadiéndose a continuación 3 mL de etanol saturado de ácido clorhídrico y agitándose a una temperatura de 70°C durante 2 horas. Se evapora el disolvente y se recoge con una mezcla de 40 mL de una disolución saturada de bicarbonato de sodio y 40 mL de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una disolución acuosa y saturada de NaCl. Se seca la fase orgánica, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla cloruro de metileno/metanol/NH₄OH=94/6/0,6. Se obtiene el compuesto “trans” citado en el encabezamiento en forma de sólido blanco.

P.f. 98-103°C.

Por tratamiento de este producto con una disolución saturada de ácido clorhídrico en etanol se obtiene su hidrocloreuro.

P.f. 305-308°C.

Se obtiene el compuesto “cis” citado en el encabezamiento en forma de sólido.

P.f. 46-48°C.

Preparación 4

4-benciloxi-1-((2S)2,3-epoxipropoxi)-3-(N-fenilsulfonil-N-terc-butoxicarbonil-amino)-benceno

(i) *Acetato de 4-benciloxi-3-(fenilsulfonil-amino)-fenilo*

Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de 5,0 g (0,0194 mol) de acetato de 4-benciloxi-3-amino-fenilo, 3,3 mL (0,0236 mol) de trietil-amina y 3,0 mL (0,0236 mol) de cloruro de bencenosulfonilo en 150 mL de cloruro de metileno. Seguidamente, se lava con agua, se seca la fase orgánica y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo = 7/3. Se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 109-111°C.

(ii) *Acetato de 4-benciloxi-3-(N-terc-butoxicarbonil-N-fenilsulfonil-amino)-fenilo*

Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de 5,4 g (0,0136 mol) del producto de la etapa precedente, 3,6 g (0,0163 mol) de dicarbonato de di-terc-butilo y 0,33 g (0,00272 mol) de 4-dimetilaminopiridina en 100 mL de cloruro de metileno. Seguidamente, se evapora el disolvente y se recristaliza el producto citado en el encabezamiento así obtenido en acetato de etilo.

P.f. 172-174°C.

(iii) *4-benciloxi-3-(N-terc-butoxicarbonil-N-fenilsulfonil-amino)-fenol*

Se agita a temperatura ambiente durante 40 minutos una mezcla de 3,8 g (0,0076 mol) del producto de la etapa precedente en 200 mL de metanol y 9,1 mL de una disolución 1M de NaOH. A continuación, se añade ácido cítrico hasta pH 6 y se evapora el disolvente. Se recoge el residuo en cloruro de metileno, se lava con agua, se seca la fase orgánica, se evapora el disolvente y se trata el producto con éter isopropílico. Se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 170-172°C.

(iv) *4-benciloxi-1-((2S)2,3-epoxipropoxi)-3-(N-fenilsulfonil-N-terc-butoxicarbonil-amino)-benceno*

Se agita a reflujo durante una noche una mezcla de 2,9 g (0,0063 mol) del producto de la etapa precedente, 2,9 g de carbonato de potasio en ralladuras y 2,0 g (0,0078 mol) de nosilato de (2S)(+)glicidilo en 150 mL de acetona. Se filtra, se evapora el disolvente y se purifica mediante cromatografía en columna gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 8/2. Se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento, que se recristaliza en acetato de etilo.

P.f. 152-154°C.

ES 2 290 201 T3

Preparación 5

4-benciloxi-3-(N-n-butilsulfonil-N-terc-butoxicarbonil-amino)-1-((2S)2,3-epoxipropoxi)-benceno

- 5 Operando como se describe en la Preparación 4, pero utilizando cloruro de n-butilsulfonilo en lugar de cloruro de bencenosulfonilo, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 88-90°C.

10 Preparación 6

4-benciloxi-3-(N-bencilsulfonil-N-terc-butoxicarbonil-amino)-1-((2S)2,3-epoxipropoxi)-benceno

- 15 Operando como se describe en la Preparación 4, pero utilizando cloruro de bencilsulfonilo en lugar de cloruro de bencenosulfonilo, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 123-125°C.

Preparación 7

20

4-benciloxi-1-((2S)2,3-epoxipropoxi)-3-(N-metilsulfonil-N-bencil-amino)-benceno

(i) *Acetato de 4-benciloxi-3-(N-metilsulfonil-N-bencil-amino)-fenilo*

- 25 Se agita a reflujo durante 4 horas una mezcla de 7,7 g (0,023 mol) de acetato de 4-benciloxi-3-(N-metilsulfonil-amino)-fenilo, 4,75 g (0,035 mol) de carbonato de potasio en ralladuras y 3,3 mL (0,0276 mol) de bromuro de bencilo en 150 mL de acetona anhidra. Se filtra, se evapora y se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento, que se recrystaliza en acetato de etilo.

- 30 P.f. 143-145°C.

(ii) *4-benciloxi-3-(N-bencil-N-metilsulfonil-amino)-fenol*

- 35 Operando como se describe en la Preparación 4 (iii), pero utilizando el producto de la etapa precedente, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 156-158°C.

(iii) *4-benciloxi-1-((2S)2,3-epoxipropoxi)-3-(N-bencil-N-metilsulfonil-amino)-benceno*

40

- Operando como se describe en la Preparación 4 (iv), pero utilizando el producto de la etapa precedente, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 112-113°C.

45

Preparación 8

Trans 4-(4-amino-ciclohexil)-N,N-dietil-benzamida

- 50 (i) *Trans 4-(4-(N-benciloxicarbonil-amino)-ciclohexil)-benzoato de etilo*

- 55 Se agita a temperatura ambiente durante 3 horas una mezcla de 2,0 g (0,0008 mol) de trans 4-(4-amino-ciclohexil)-benzoato de etilo, 1,25 mL de trietilamina y 1,26 mL (0,0084 mol) de cloroformiato de bencilo al 95% en 40 mL de dimetilformamida. Se vierte la mezcla en agua, se extrae con acetato de etilo, se seca y se evapora el disolvente. Se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo = 8/2. Se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 158-160°C.

60

(ii) *Ácido trans 4-(4-(N-benciloxicarbonil-amino)-ciclohexil)-benzoico*

- Se hidroliza el éster de la etapa precedente con una disolución de etanol/tetrahidrofurano en presencia de NaOH. Se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

- 65 P.f. 249-251°C.

ES 2 290 201 T3

(iii) *Trans 4-(4-(N-benciloxycarbonil-amino)-ciclohexil)-N,N-dietil-benzamida*

Se calienta a una temperatura de 40°C durante 5 horas y seguidamente a temperatura ambiente durante una noche, una mezcla de 650 mg (1,84 mmol) del producto de la etapa precedente, 814 g (1,84 mmol) de BOP, 0,190 mL (1,84 mmol) de di-etilamina y 0,258 mL (1,84 mmol) de trietilamina en 30 mL de cloruro de metileno. Se evapora el disolvente, se recoge el residuo en acetato de etilo y se lava con una disolución de bicarbonato de sodio y seguidamente con una disolución acuosa de ácido acético; se seca la fase orgánica y se evapora el disolvente. Se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo = 1/1. Se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 122-125°C.

(iv) *Trans 4-(4-amino-ciclohexil)-N,N-dietil-benzamida*

Se agita una disolución de 610 mg del producto de la etapa precedente en 20 mL de etanol, a una temperatura de 40°C y en atmósfera de hidrógeno, durante 7 horas, en presencia de 70 mg de Pd/C al 10%. Se filtra el catalizador, se evapora el disolvente a presión reducida y se trata el producto con éter etílico. Se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 180-182°C.

Preparación 9

Trans 4-(4-amino-ciclohexil)-N-butil-benzamida

Operando como se describe en la Preparación 8 (iii) y (iv), pero utilizando n-butilamina en lugar de dietilamina, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 108-110°C.

Preparación 10

Trans (4-N-bencilamino-ciclohexil)-benceno

Se mezclan 5,0 g de 4-fenilciclohexanona (0,028 mol), 3,32 g de bencilamina (0,031 mol), 2,14 g de NaBH₃CN (0,034 mol) (añadido a una temperatura de 0°C) y 3,75 g de ácido acético en 100 mL de etanol y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se añade a continuación una disolución de bicarbonato de sodio 1N, se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se evapora el etanol, se extrae con acetato de etilo y se evapora el disolvente. Se disuelve el producto en etanol, se añade una disolución de etanol/HCl 3N y se deja en agitación durante 3 horas. Se lleva a pH básico con una disolución de bicarbonato de sodio 1N, se evapora el etanol, se extrae con acetato de etilo, se seca la fase orgánica y se evapora el disolvente. Se obtiene una mezcla de isómeros cis y trans que se separa mediante cromatografía flash, eluyendo con una mezcla de cloruro de metileno/metanol/NH₄OH = 98/2/0,2. Se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento en forma de un sólido blanco (R.f. inferior con respecto al isómero cis).

Preparación 11

Trans 1-(4-N-bencilamino-ciclohexil)-benzonitrilo

Operando como se describe en la Preparación 10, pero utilizando 4-(4-ciano-fenil)-ciclohexanona en lugar de 4-fenilciclohexanona, se obtiene una mezcla de isómeros cis y trans que se separa mediante cromatografía flash, eluyendo con una mezcla de cloroformo/metanol = 9/1. Se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento en forma de un sólido blanco (R.f. inferior con respecto al isómero cis - semisólido).

P.f. 117-119°C.

Preparación 12

Trans 4-(4-N-bencilamino-ciclohexil)-benzamida

Se mezclan 1,1 g (3,90 mmol) del producto de la Preparación 11, 1 mL de NaOH al 20% y 1 mL de H₂O₂ al 30%. Se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos y a continuación se añaden lentamente 5 mL de metanol. Se obtiene una disolución amarilla que se agita vigorosamente durante 5 horas. Se diluye la disolución blanca así obtenida con 50 mL de agua y se extrae con cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica y se evapora el disolvente. Se trata el producto con éter dietílico. Se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 207-210°C.

ES 2 290 201 T3

Preparación 13

4-metoxi-3-[(N-metilsulfonyl-N-terc-butoxicarbonil)-amino]-1-((2S)2,3-epoxipropoxi)-benceno

- 5 Operando como se describe en la Preparación 4(ii), (iii) y (iv), pero utilizando acetato de 4-metoxi-3-(metilsulfonyl-amino)-fenilo en lugar de acetato de 4-benciloxi-3-(fenilsulfonyl-amino)-fenilo, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 133-135°C.

10

Preparación 14

Trans 1-(4-N-bencilamino-ciclohexil)-benzoato de etilo

- 15 Operando como se describe en la Preparación 10, pero utilizando 4-(4-etoxicarbonil-fenil)-ciclohexanona en lugar de 4-fenilciclohexanona, se obtiene una mezcla de isómeros cis y trans que se separa mediante cromatografía flash, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo = 7/3. Se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento en forma de un sólido blanco (R.f. inferior con respecto al isómero cis, semisólido).

- 20 P.f. 74-76°C.

Preparación 15

3-(metilsulfonyl)-5-[(2S)-oxiranilmetoxi]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona

25

(i) *5-metilcarbonil-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona*

- 30 Se añade a una mezcla de 4,2 g (0,0277 mol) de 2-amino-4-metilcarbonil-fenol en 100 mL de THF, a una temperatura de 0°C, 7,8 mL de trietilamina y 2,75 g (0,0093 mol) de trifosgeno. Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, se vierte en 100 mL de una disolución de HCl 0,5 N, se extrae con acetato de etilo, se seca la fase orgánica y se evapora el disolvente. Se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 231-234°C.

- 35 (ii) *3-metilsulfonyl-5-metilcarbonil-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona*

- 40 Se disuelven 1,7 g (0,0096 mol) del producto de la etapa precedente en 60 mL de cloruro de metileno anhidro, se añaden 1,35 mL de trietilamina y seguidamente, a una temperatura de 0°C, 0,75 mL (0,0096 mol) de cloruro de mesilo en corriente de nitrógeno. Se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte en agua, se seca la fase orgánica y se evapora el disolvente. Se purifica el producto mediante cromatografía, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 6/4. Se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 140-143°C.

- 45 (iii) *acetato de 3-metilsulfonyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona-5-ilo*

- 50 Se calienta a reflujo durante 48 horas una mezcla de 3,3 g (0,013 mol) del producto de la etapa precedente y 16,1 g (0,065 mol) de ácido 3-cloro-perbenzoico (MCPBA) en 200 mL de cloruro de metileno. Se enfría la mezcla y a continuación se lava primero con una disolución de Na₂S₂O₅ al 20% y seguidamente con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, con una disolución de yoduro de sodio y con agua. Se seca la fase orgánica y se evapora el disolvente. Se purifica el producto mediante cromatografía, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 75/25. Se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento en forma de sólido blanco.

P.f. 159-162°C.

55

(iv) *5-hidroxi-3-(metilsulfonyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona*

- 60 Se disuelven 735 mg (2,71 mmol) del producto de la etapa precedente en 50 mL de etanol y se añaden 2,06 g (10,84 mmol) de ácido p-toluenosulfónico. Se agita durante 3 horas y a continuación se diluye con 100 mL de cloruro de metileno. Se lava con una disolución de bicarbonato de sodio, se seca la fase orgánica y se evapora el disolvente. Se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 129-130°C.

65

ES 2 290 201 T3

(v) *3-(metilsulfonil)-5-[(2S)-oxiranilmetoxi]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona*

Operando como se describe en la Preparación 4 (iv), pero utilizando el producto de la etapa precedente en lugar de 4-benciloxi-3-(N-terc-butoxicarbonil-N-fenilsulfonil-amino)-fenol, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 100-102°C.

Preparación 16

5-(metilsulfonil)-7-[(2S)-oxiranilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepina

(i) *7-hidroxi-5-(metilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepina*

Se mezclan en corriente de nitrógeno 0,568 g (2,32 mmol) de acetato de 4-hidroxi-3-metilsulfonil-amino-fenilo (obtenido por hidrogenación del benciloxi derivado correspondiente) y 0,672 g de carbonato de potasio en 20 mL de DMF, añadiéndose a continuación 0,259 mL de 1,3-dibromopropano. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añade agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica y se evapora el disolvente. Se obtiene un aceite violeta que se recoge en 8 mL de metanol y 1,88 mL de NaOH 1M. Seguidamente, se añade agua y a continuación ácido pícrico hasta pH neutro. Se evapora el metanol y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica y se evapora el disolvente. Se purifica el producto mediante cromatografía, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 7/3. Se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

(ii) *5-(metilsulfonil)-7-[(2S)-oxiranilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepina*

Operando como se describe en la Preparación 4 (iv), pero utilizando el producto de la etapa precedente en lugar del producto de la etapa 4 (iii), se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento en forma de un sólido blanco.

Preparación 17

4-(2-trimetilsilil-etoximetoxi)-3-cloro-1-((2S)2,3-epoxipropoxi)-benceno

(i) *3-cloro-4-(2-trimetilsilil-etoximetoxi)-benzaldehído*

Se disuelven 5 g (31,93 mmol) de 5-cloro-4-hidroxibenzaldehído en 300 mL de cloruro de metileno y se añaden, a una temperatura de 0°C, 6,7 mL (38,3 mmol) de N,N-diisopropil-N-etil-amina y 5,9 mL (33,52 mmol) de cloruro de 2-trimetilsilil-etoximetilo (SEMC1). Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se agita durante una noche. A continuación, se añade agua y se extrae con cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica y se evapora el disolvente. Se obtiene el producto citado en el encabezamiento, que se purifica mediante cromatografía en columna gel de sílice, eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo primero 95/5 y después 9/1.

(ii) *3-cloro-4-(2-trimetilsilil-etoximetoxi)-fenol*

Se añade a una mezcla de 7,5 g (26,14 mmol) del producto de la etapa precedente en 260 mL de cloruro de metileno, a una temperatura de 0°C, 10,6 g de ácido meta-clorobenzoico al 70%. Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se agita durante una noche. A continuación, se añade una disolución de bicarbonato de sodio y se extrae con cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica y se evapora el disolvente. Se obtiene el producto citado en el encabezamiento, que se purifica mediante cromatografía en columna gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo = 9/1.

(iii) *4-(2-trimetilsilil-etoximetoxi)-3-cloro-1-((2S)2,3-epoxipropoxi)-benceno*

Operando como se describe en la Preparación 4 (iv), pero utilizando el producto de la etapa precedente en lugar del producto de la etapa 4 (iii), se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento en forma de un sólido blanco.

Preparación 18

Trans N-[4-(4-amino-ciclohexil)-benzoil]-pirrolidina

Operando como se describe en la Preparación 8 (iii) y (iv), pero utilizando pirrolidina en lugar de dietilamina, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

Preparación 19

Cis y Trans 4-[4-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-fenil]-ciclohexanamina

Operando como se describe en la Preparación 3, pero utilizando 4-[4-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-fenil]-ciclohexanona, y sin añadir etanol saturado de ácido clorhídrico, se obtiene la mezcla cis y trans del producto

ES 2 290 201 T3

citado en el encabezamiento, en una proporción de aproximadamente 3/7. Estos isómeros se separan mediante HPLC en las condiciones siguientes:

Columna CHROMOLITH RP 18

Eluyente: KH_2PO_4 (0,05 M) pH 3,5/acetonitrilo = 80/20

Flujo: 1 mL/min.

λ : 254 nm

TRR1: 1,00 (isómero trans)

TRR2: 1,08 (isómero cis)

Preparación 20

Trans 1-(4-N-bencilamino-ciclohexil)-4-etilcarbonil-benceno

(i) *Trans 1-(4-(N-bencilamino-N-terc-butoxicarbonil)-ciclohexil)-benzonitrilo*

Se disuelven 380 mg (1,3 mmol) del producto de la Preparación 11 en 4,5 mL de THF y se añaden 343 mg (1,5 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo y 0,220 mL de trietilamina. Se agita a temperatura ambiente durante una noche, se añaden 40 mL de agua, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se seca la fase orgánica y se evapora el disolvente. Se obtiene así el producto citado en el encabezamiento.

(ii) *Trans 1-(4-(N-bencilamino-N-terc-butoxicarbonil)-ciclohexil)-4-etilcarbonil-benceno*

Se disuelven 1,06 g (2,72 mmol) del producto de la etapa precedente en 40 mL de tolueno anhidro y se añaden en corriente de nitrógeno 5,4 mL (5,43 mmol) de bromuro de etilmagnesio (EtMgBr) a una temperatura de 0-5°C. Se agita a temperatura ambiente durante una noche, se añaden 50 mL de agua, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se seca la fase orgánica y se evapora el disolvente. Se obtiene así el producto citado en el encabezamiento.

(iii) *Trans 1-(4-N-bencilamino-ciclohexil)-4-etilcarbonil-benceno*

Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de 1,17 g (2,77 mol) del producto de la etapa precedente y 30,7 mL de una disolución de ácido trifluoroacético en cloruro de metileno al 15%. A continuación, se añade acetato de etilo y se lava con una disolución de bicarbonato de sodio. Se seca la fase orgánica y se evapora el disolvente. Se obtiene así el producto citado en el encabezamiento.

Preparación 21

Trans 1-(4-N-bencilamino-ciclohexil)-benzoato de terc-butilo

El producto citado en el encabezamiento se prepara por trans-esterificación del producto de la Preparación 14, según el método descrito en la publicación J.O.C., 1997, 62:8240.

Ejemplo 1

Trans 4-[4-((2S)-3-(4-benciloxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo

Fórmula (I): A=(a); R₁=Bn; R=-NHSO₂-Me; n,m=0; R₃=4-COOEt

Se calienta a reflujo durante 16 horas una mezcla de 818 mg de 4-benciloxi-3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil-sulfonil-amino)-1-((2S)2,3-epoxipropoxi)-benceno (1,82 mmol) y 450 mg del producto "trans" obtenido según la Preparación 3 en forma de base (1,82 mmol) en 15 mL de etanol absoluto. Se enfría la mezcla, se añaden 3 mL de una disolución de etanol saturada de ácido clorhídrico y se calienta a una temperatura de 50 °C durante 6 horas. Se evapora el disolvente y se recoge con una mezcla de 50 mL de una disolución saturada de bicarbonato de sodio y 50 mL de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una disolución acuosa y saturada de NaCl. Se seca la fase orgánica, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla cloruro de metileno/metanol/NH₄OH=95/5/0,5. Se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento en forma de sólido blanco.

P.f. 132-134°C.

ES 2 290 201 T3

Ejemplo 2

Hydrocloruro de trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo

5 Fórmula (I): A=(a); R₁=H; R=-NHSO₂-Me; n,m=0; R₃=4-COOEt

10 Se agita una disolución de 500 mg del producto del Ejemplo 1 (838 mmol) en 25 mL de una mezcla de etanol y THF, a temperatura ambiente y en atmósfera de hidrógeno durante 7 horas, en presencia de 400 mg de Pd/C al 10%. Se filtra el catalizador, se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla cloruro de metileno/metanol/NH₄OH=95/5/0,5. Se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento en forma de base. Por tratamiento de la base con una disolución de ácido clorhídrico en etanol se obtiene su hidrocloreuro.

15 P.f. 183-185°C.

El producto así obtenido se purifica posteriormente por cristalización en isopropanol.

20 P.f. 188-190°C.

Ejemplo 3

Cis 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo

25 Fórmula (I): A=(a); R₁=H; R=-NHSP₂-Me; n,m=0; R₃=4-COOEt

3a. *Cis -4-[4-((2S)-3-(4-benciloxi-3-(N-metilsulfonil-amino)-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo*

30 Operando como se describe en el Ejemplo 1, pero utilizando el producto cis de la Preparación 3, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento en forma de un sólido blanco vítreo.

35 3b. *Cis 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo y su hidrocloreuro*

40 Operando como se describe en el Ejemplo 2, pero utilizando el producto de la etapa precedente en lugar del producto del Ejemplo 1, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 135-138°C (hidrocloreuro)

Ejemplo 4

45 *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(fenilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo y su hidrocloreuro*

Fórmula (I): A=(a); R₁=H; R=-NHSO₂-Ph; n,m=0; R₃=4-COOEt

50 4a. *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-benciloxi-3-(fenilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo*

55 Operando como se describe en el Ejemplo 1, pero utilizando el epóxido de la Preparación 4, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 113-115°C.

60 4b. *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(fenilsulfonil-amino)fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo y su hidrocloreuro*

65 Operando como se describe en el Ejemplo 2, pero utilizando el producto del Ejemplo 4a en lugar del producto del Ejemplo 1, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 172-174°C (hidrocloreuro).

ES 2 290 201 T3

Ejemplo 5

Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(n-butilsulfonyl-amino)fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo y su hidrocloreto

Fórmula (I): A=(a); R₁=H; R=-NHSO₂-nBu; n,m=0; R₃=4-COOEt

5a. *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-benciloxi-3-(n-butilsulfonyl-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo*

Operando como se describe en el Ejemplo 1, pero utilizando el epóxido de la Preparación 5, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 108-110°C.

5b. *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(n-butilsulfonyl-amino)fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo y su hidrocloreto*

Operando como se describe en el Ejemplo 2, pero utilizando el producto del Ejemplo 5a en lugar del producto del Ejemplo 1, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 149-151°C (hidrocloreto).

Ejemplo 6

Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(bencilsulfonyl-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo y su hidrocloreto

Fórmula (I); A=(a); R₁=H; R=-NHSO₂-Bn; n,m=0; R₃=4-COOEt

6a. *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-benciloxi-3-(bencilsulfonyl-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo*

Operando como se describe en el Ejemplo 1, pero utilizando el epóxido de la Preparación 6, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento en forma de un sólido blanco vítreo.

6b. *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(bencilsulfonyl-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo y su hidrocloreto*

Se disuelven 430 mg del producto de la etapa precedente en 7,5 mL de ácido trifluoroacético y se calienta la mezcla a una temperatura de 60°C durante 3 horas. Se evapora el disolvente a presión reducida y se recoge el residuo en una mezcla de bicarbonato de sodio acuoso y acetato de etilo. Se añaden 300 mg de carbonato de potasio y se separan las dos fases. Se lava la fase orgánica con una disolución de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla CH₂Cl₂/MeOH/NH₃=95/5/05. Se obtiene así el producto citado en el encabezamiento. Su hidrocloreto se prepara con ayuda de una disolución de ácido clorhídrico en acetato de etilo.

P.f. 170-172°C (hidrocloreto).

Ejemplo 7

Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonyl)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo

Fórmula (I): A=(a); R₁=H; R=-SO₂-Me; n,m=0; R₃=4-COOEt

7a. *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-benciloxi-3-(metilsulfonyl)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo*

Operando como se describe en el Ejemplo 1, pero utilizando 4-benciloxi-3-metilsulfonyl-1-((2S)2,3-epoxipropoxi)-benceno (descrito en el documento WO 99/65895), y sin añadir la disolución de ácido clorhídrico en etanol, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 142-144°C.

ES 2 290 201 T3

7b. *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonyl)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo*

Operando como se describe en el Ejemplo 6b, pero utilizando el producto del Ejemplo 7a en lugar del producto del Ejemplo 6a, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

5 P.f. 173-175°C.

Ejemplo 8

10 *Trans N-[5-[[[(2S)-3-((4-(4-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-fenil)-ciclohexil)-amino)-2-hidroxiopropil]-oxi]-2-hidroxiifenil]-metanosulfonamida*

Fórmula (I): A=(a); R₁=H; R=-NHSO₂-Me; n,m=0; R₃=4-Ox

15 8a. *Trans N-[5-[[[(2S)-3-((4-(4-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-fenil)-ciclohexil)-amino)-2-hidroxiopropil]-oxi]-2-benciloxifenil]-N-bencil-N-metanosulfonamida*

Operando como se describe en el Ejemplo 1, pero sin añadir la disolución de etanol saturada de ácido clorhídrico y utilizando el epóxido de la Preparación 7 y el producto de la Preparación 19, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento, exento de isómero cis, en forma de un sólido vítreo.

25 8b. *Trans N-[5-[[[(2S)-3-((4-(4-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-fenil)-ciclohexil)-amino)-2-hidroxiopropil]-oxi]-2-hidroxiifenil]-metanosulfonamida*

Operando como se describe en el Ejemplo 2, pero utilizando el producto del Ejemplo 8a en lugar del producto del Ejemplo 1, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 75-78°C.

30

Ejemplo 9

Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonyl-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-N,N-dietil-benzamida

35 Fórmula (I): A=(a); R₁=H; R=-NHSO₂-Me; n,m=0; R₃=4-CONEt₂

40 9a. *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-benciloxi-3-(metilsulfonyl-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-N,N-dietil-benzamida*

Operando como se describe en el Ejemplo 1, pero utilizando el producto de la Preparación 8 en lugar del producto de la Preparación 3, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 48-50°C.

45

9b. *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonyl-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-N,N-dietil-benzamida*

Operando como se describe en el Ejemplo 2, pero utilizando el producto del Ejemplo 9a en lugar del producto del Ejemplo 1, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 69-72°C.

55 Ejemplo 10

Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonyl-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-N-n-butyl-benzamida

60 Fórmula (I): A=(a); R₁=H; R=-NHSO₂-Me; n,m=0; R₃=4-CONHBu

10a. *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-benciloxi-3-(metilsulfonyl-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-N-n-butyl-benzamida*

Operando como se describe en el Ejemplo 1, pero utilizando el producto de la Preparación 9 en lugar del producto de la Preparación 3, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 138-140°C.

65

ES 2 290 201 T3

10b. *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-N-n-butylbenzamida*

Operando como se describe en el Ejemplo 2, pero utilizando el producto del Ejemplo 10a en lugar del producto del Ejemplo 1, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 144-146°C.

Ejemplo 11

Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benceno

Fórmula (I): A=(a); R₁=H; R=-NHSO₂-Me; n,m=0; R₃=H

11a. *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-benciloxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propil-(N-bencil)-amino)-ciclohexil]-benceno*

Operando como se describe en el Ejemplo 1, pero utilizando el producto de la Preparación 10 en lugar del producto de la Preparación 3 y eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo = 8/2, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

11b. *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benceno*

Operando como se describe en el Ejemplo 2, pero utilizando el producto del Ejemplo 11a en lugar del producto del Ejemplo 1, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 172-175°C.

Ejemplo 12

Ácido Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoico

Fórmula (I): A=(a); R₁=H; R=-NHSO₂-Me; n,m=0; R₃=4-COOH

Se agita durante 4 horas una disolución de 0,1167 g del producto del Ejemplo 2 (base) (0,33 mmol) en una mezcla de 1,6 mL de metanol y 1,6 mL de una disolución acuosa de sosa 1N. A continuación, se acidifica el medio de reacción por adición de 1,6 mL de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N, diluyéndose seguidamente con metanol. Después de purificar mediante HPLC/MS preparativa y de evaporar los disolventes, se obtiene el producto citado en el encabezamiento (0,08 g, Rdt=5%) en forma de trifluoroacetato.

Equipos: Dos bombas Shimadzu LC8 acopladas a un espectrómetro de masas API 100 PE sciex. Un controlador SCL-10A. Un inyector-colector de fracciones Gilson 215.

Fase estacionaria: Xterra MS C18, 50x30mm, 5 μm

Fase móvil: Eluyente A: H₂O/MeOH 95/5 + CF₃COOH 0,05%

Eluyente B: H₂O/MeOH 5/95 + CF₃COOH 0,05%

Flujo: 30 mL/min

Gradiente de elución:

t (en min)	%A	%B
0	90	10
3	90	10
15	10	90
17	10	90

TR = 8,17 min, [M+H⁺]=479,3.

ES 2 290 201 T3

El producto purificado se ha analizado mediante HPLC en las condiciones siguientes.

Equipos: Dos bombas Shimatzu LC8 acopladas a un detector UV SPD10-A y a un espectrómetro de masas API 100 PE sciex. Un controlador SCL-10A. Un inyector-colector de fracciones Gilson 215.

Fase estacionaria: Xterra MS C18, 50x4,6 mm, 5 μ m,

Fase móvil: Eluyente A: H₂O/MeOH 95/5 + CF₃COOH 0,05%

Eluyente B: H₂O/MeOH 5/95 + CF₃COOH 0,05%

Flujo: 3 mL/min

Gradiente de elución:

t (en min)	%A	%B
0	90	10
1	90	10
9	10	90
10	10	90

TR = 4,79 min, [M+H⁺]=479,3

Ejemplo 13

Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzonitrilo

Fórmula (I): A=(a); R₁=H; R=-NH₂-Me; n,m=0; R₃=4-CN

13a. *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-benciloxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propil-(N-bencil)-amino)-ciclohexil]-benzonitrilo*

Operando como se describe en el Ejemplo 1, pero utilizando el producto de la Preparación 11 en lugar del producto de la Preparación 3 y eluyendo con cloruro de metileno/metanol = 9/1, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

13b. *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzonitrilo*

Operando como se describe en el Ejemplo 2, pero utilizando el producto del Ejemplo 13a en lugar del producto del Ejemplo 1, y utilizando PdOH₂/C en lugar de Pd/C, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

RMN H¹ (CDCl₃+ D₂O; ppm): 1,13-1,66 (4H; m); 1,77-2,00 (2H; m); 2,00-2,19 (2H; m); 2,35-3,09 (4H; m); 2,89 (3H; s); 3,70-3,93 (2H; m); 3,96-4,16 (1H; m); 6,42 (1H; dd; 9 Hz; 2 Hz); 6,72 (1H; d; 8 Hz); 6,92 (1H; d; 2 Hz); 7,07-7,22 (2H; m); 7,48-7,64 (2H; m).

IR (KBr; cm⁻¹): 3430; 2227; 1324; 1151

ES 2 290 201 T3

Ejemplo 14

Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonyl-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzamida

5 Fórmula (I): A=(a); R₁=H; R=-NHSO₂-Me; n,m=0; R₃=4-CONH₂

14a. *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-benciloxi-3-(metilsulfonyl-amino)-fenoxi)-propil-(N-bencil)-amino)-ciclohexil]-benzamida*

10 Operando como se describe en el Ejemplo 1, pero utilizando el producto de la Preparación 12 en lugar del producto de la Preparación 3 y eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo = 2/1, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

15 14b. *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonyl-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzamida*

Operando como se describe en el Ejemplo 2, pero utilizando el producto del Ejemplo 14a en lugar del producto del Ejemplo 1, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

20 P.f. 79-81°C.

Ejemplo 15

25 *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-metoxi-3-(metilsulfonyl-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo*

Fórmula (I): A=(a); R₁=Me; R=-NHSO₂-Me; n,m=0; R₃=4-COOEt

30 15a. *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-metoxi-3-(metilsulfonyl-amino)-fenoxi)-propil-(N-bencil)-amino)-ciclohexil]-benzoato de etilo*

Operando como se describe en el Ejemplo 1, pero utilizando el producto de la Preparación 13, y el producto de la Preparación 14, y eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo = 1/1, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

35

15b. *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-metoxi-3-(metilsulfonyl-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo*

40 Operando como se describe en el Ejemplo 2, pero utilizando el producto del Ejemplo 15a en lugar del producto del Ejemplo 1, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 144-146°C.

45

Ejemplo 16

Trans 4-[4-(((2S)-2-hidroxi-3-[(3-(metilsulfonyl)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-oxi)propil)amino)-ciclohexil]-benzoato de etilo

50

Fórmula (I): A=(b); X=CO; R₂=-SO₂Me; n,m=0; R₃=4-COOEt

16a. *Trans 4-[4-(bencil((2S)-2-hidroxi-3-[(3-(metilsulfonyl)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-oxi)propil)amino)-ciclohexil]-benzoato de etilo*

55

Operando como se describe en el Ejemplo 1, pero utilizando el epóxido de la Preparación 15 y el producto de la Preparación 14, sin añadir la disolución de etanol saturada de ácido clorhídrico y eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo = 1/1, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento en forma de un sólido vítreo.

60

16b. *Trans 4-[4-(((2S)-2-hidroxi-3-[(3-(metilsulfonyl)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-oxi)propil)amino)-ciclohexil]-benzoato de etilo*

65 Operando como se describe en el Ejemplo 2, pero utilizando el producto del Ejemplo 16a en lugar del producto del Ejemplo 1, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

P.f. 146-148°C.

ES 2 290 201 T3

Ejemplo 17

Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-((5-metilsulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-7-il)-oxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo y su hidrocloreto

5 Fórmula (I): A=(b); X=CH₂CH₂CH₂; R₂=-SO₂Me; n,m=0; R₃=4-COOEt

17a. *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-((5-metilsulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-7-il)-oxi)-propil-(N-bencil)-amino)-ciclohexil]-benzoato de etilo*

10 Operando como se describe en el Ejemplo 1, pero utilizando el epóxido de la Preparación 16 y el producto de la Preparación 14, sin añadir la disolución de etanol saturada de ácido clorhídrico y eluyendo con cloruro de metileno/etanol = 98/2, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

15 17b. *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-((5-metilsulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-7-il)-oxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo y su hidrocloreto*

Operando como se describe en el Ejemplo 2, pero utilizando el producto del Ejemplo 17a en lugar del producto del Ejemplo 1, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

20 P.f. 170-173°C (hidrocloreto).

Ejemplo 18

25 *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-cloro-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo y su hidrocloreto*

Fórmula (I): A=(a); R₁=H; R=Cl; n,m=0; R₃=4-COOEt

30 18a. *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-(2-trimetilsililetoximetoxi)-3-cloro-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo*

Operando como se describe en el Ejemplo 1, pero utilizando el epóxido de la Preparación 17, y sin añadir la disolución de ácido clorhídrico, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

35 18b. *Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-cloro-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo y su hidrocloreto*

40 Se calienta a reflujo durante una noche una mezcla de 0,34 g (0,588 mmol) del producto de la etapa precedente, 0,46 g (1,76 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio y 0,2 mL de hexametilfosforamida en 5 mL de THF. Se evapora el disolvente, se recoge en acetato de etilo y se lava con agua, se seca la fase orgánica y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla CH₂Cl₂/EtOH primero = 95/5 y después 90/10. Se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento. Por tratamiento de la base con una disolución de ácido clorhídrico en éter etílico se obtiene su hidrocloreto.

45 P.f. 223-225°C.

Ejemplo 19

50 *Trans N-[4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-metilsulfonyl-amino-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoil]-pirrolidina*

Fórmula (I): A=(a); R₁=H; R=-NHSO₂-Me; n,m=0; R₃=4-CO-pirrolidino

55 19a. *Trans N-[4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-benciloxi-3-metilsulfonyl-amino-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoil]-pirrolidina*

Operando como se describe en el Ejemplo 1, pero utilizando el producto de la Preparación 18 en lugar del producto de la Preparación 3, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

60 19b. *Trans N-[4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-metilsulfonyl-amino-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoil]-pirrolidina*

65 Operando como se describe en el Ejemplo 2, pero utilizando el producto de la etapa precedente en lugar del producto del Ejemplo 1, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

[α]_D = -1,6° (c = 0,264, EtOH)

ES 2 290 201 T3

Ejemplo 20

Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo

5 Fórmula (I): A=(a); R₁=H; R=H; n,m=0; R₃=4-COOEt

Operando como se describe en el Ejemplo 1, pero utilizando 4-benciloxi-1-((2S)2,3-epoxipropoxi)-benceno, sin añadir la disolución de ácido clorhídrico y siguiendo después según el Ejemplo 2, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

10

Pf. 146°C.

Ejemplo 21

15

Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-1-etilcarbonil-benceno

Fórmula (I): A=(a); R₁=H; R=-NHSO₂-Me; n,m=0; R₃=4-COEt

20

Operando como se describe en el Ejemplo 1, pero utilizando el producto de la Preparación 20 en lugar del producto de la Preparación 3, eluyendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo = 7/3 y continuando seguidamente según el Ejemplo 2 pero utilizando PdOH₂/C en lugar de Pd/C, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento en forma de un sólido marrón claro.

25

RMN H¹ (DMSO-D₆ + D₂O 313K; ppm): 1,08 (3H; t; 7 Hz); 1,37-1,68 (4H; m); 1,73-2,00 (2H; m); 2,05-2,29 (2H; m); 2,42-2,70 (2H; m); 2,82-3,21 (4H; m); 2,94 (3H; s); 3,80-3,99 (2H; m); 4,03-4,22 (1H; m); 6,53-6,74 (1H; m); 7,74-6,96 (2H; m); 7,30-7,54 (2H; m); 7,79-8,02 (2H; m).

30

Ejemplo 22

Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de terc-butilo

35

Fórmula (I): A=(a); R₁=H; R=-NHSO₂-Me; n,m=0; R₃=4-COO-tBu

Se calienta a reflujo una mezcla de 782,4 mg (1,78 mmol) del epóxido de la Preparación 7 y 650 mg del producto de la Preparación 21 (1,78 mmol) en 9 mL de alcohol terc-butílico durante 16 horas. Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el producto mediante cromatografía en columna gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/acetato de etilo = 1/1. Se hidrogena a temperatura ambiente una disolución de 880 mg del producto así preparado en 30 mL de THF durante 7 horas, en presencia de 264 mg Pd/C al 10%. Se filtra el catalizador, se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna gel de sílice, eluyendo con THF. Se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento, que se purifica por tratamiento con n-pentano.

45

RMN H¹ (DMSO-D₆ + D₂O 313K; ppm): 1,10-1,28 (2H; m); 1,38-1,65 (2H; m); 1,53 (9H; s); 1,70-1,90 (2H; m); 1,90-2,09 (2H; m); 2,41-2,71 (3H; m); 2,71-2,83 (1H; m); 2,94 (3H; s); 3,72-3,95 (3H; m); 6,61 (1H; dd; 9 Hz; 3 Hz); 6,78 (1H; dd; 9 Hz); 6,82 (1H; dd; 3 Hz); 7,28-7,37 (2H; m); 7,75-7,85 (2H; m).

50

Ejemplo 23

Trans 4-[4-(((2S)-2-hidroxi-3-[(3-(metilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-oxi)propil)amino)-ciclohexil]-benzamida

55

Fórmula (I): A=(b); X=CO; R₂=-SO₂Me; n,m=0; R₃=4-CONH₂

Operando como se describe en el Ejemplo 1, pero utilizando el epóxido de la Preparación 15 y el producto de la Preparación 12, sin añadir la disolución de etanol saturada de ácido clorhídrico y continuando seguidamente como se describe en el Ejemplo 2, se obtiene el compuesto citado en el encabezamiento.

60

RMN H¹ (DMSO-D₆; 313K; ppm): 1,03-1,29 (2H; m); 1,387-1,63 (2H; m); 1,72-1,90 (2H; m); 1,90-2,11 (2H; m); 2,35-2,48 (1H; m); 2,52-2,84 (3H; m); 3,39 (3H; s); 3,68-3,84 (1H; m); 3,84-4,02 (2H; m); 7,09 (1H; dd; 9 Hz; 3 Hz); 7,25-7,33 (2H; m); 7,38 (1H; d; 3 Hz); 7,41 (1H; d; 9 Hz); 7,73-7,82 (2H; m).

65

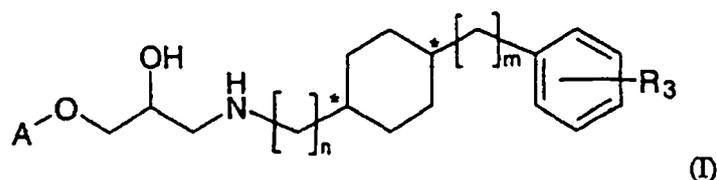
IR (KBr; cm⁻¹): 3381; 3203; 1770; 1657.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

5

10

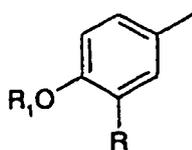


en la que:

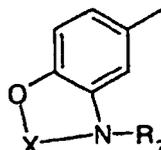
15

A es un grupo de fórmula (a) o (b)

20



(a)



(b)

25

en la que

30

R representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo $-S(O)_z(C_1-C_4)$ alquilo, un grupo $-NHSO_2(C_1-C_4)$ alquilo, un grupo $-SO_2NH(C_1-C_4)$ alquilo, un grupo $-NHSO_2$ fenil- (C_1-C_4) alquilo o un grupo $-NHSO_2$ fenilo, pudiendo dicho fenilo estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo (C_1-C_4) alquilo o un grupo (C_1-C_4) alcoxi;

35

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo (C_1-C_4) alquilo, un grupo $-CO(C_1-C_4)$ alquilo, un grupo fenil- (C_1-C_4) alquilo o un grupo $-CO$ -fenilo, pudiendo dicho fenilo estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo (C_1-C_4) alcoxi;

40

R_2 es un átomo de hidrógeno, un grupo $-SO_2(C_1-C_4)$ alquilo, un grupo $-SO_2$ fenil- (C_1-C_4) alquilo o un grupo $-SO_2$ fenilo;

X completa un anillo de 5 a 8 átomos, siendo dicho anillo saturado o insaturado, pudiendo estar sustituido con uno o dos grupos (C_1-C_4) alquilo y llevando uno o dos grupos carbonilo;

n, m y z son independientemente 0, 1 ó 2;

45

R_3 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo (C_1-C_6) alquilo, un grupo (C_1-C_4) alcoxi, un grupo $-COO(C_1-C_4)$ alquilo, un grupo $-CO-(C_1-C_4)$ alquilo, un grupo $-NHSO_2(C_1-C_4)$ alquilo, un grupo $-NHSO_2$ fenil- (C_1-C_4) alquilo, $-NO_2$, $-CN$, $-CONR_4R_5$, $-COOH$, un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo ó 4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo;

50

R_4 y R_5 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un fenilo, un grupo (C_1-C_4) alquilo o un grupo fenil- (C_1-C_4) alquilo;

o bien

55

R_4 y R_5 con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, pueden formar un anillo de 5 a 7 átomos en total;

así como sus sales o solvatos.

60

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que n y m son cada uno de ellos cero.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R_1 es un átomo de hidrógeno.

65

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R se escoge entre un grupo $-NHSO_2(C_1-C_4)$ alquilo, un grupo $-NHSO_2$ fenil- (C_1-C_4) alquilo o un grupo $-NHSO_2$ fenilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R_3 es $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_1-C_4)$ alquilo o $-CO(C_1-C_4)$ alquilo.

ES 2 290 201 T3

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que z es 2.

7. El compuesto 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo y sus sales o solvatos.

8. El compuesto 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(fenilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo y sus sales o solvatos.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque consiste en:

• Trans 4-[4-((2S)-3-(4-benciloxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-2-hidroxi)propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo,

• Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo,

• Cis 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo,

• Trans 4-[4-(2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(fenilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo,

• Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(n-butilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo,

• Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(bencilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo,

• Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonil)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo,

• Trans N-[5-[(2S)-3-((4-(4-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-fenil)-ciclohexil)-amino)-2-hidroxi]propil]-oxi]-2-hidroxifenil]-metanosulfonamida,

• Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-N,N-dietilbenzamida,

• Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-N-n-butylbenzamida,

• Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benceno,

• Ácido Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoico,

• Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzonitrilo,

• Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzamida,

• Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-metoxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo,

• Trans 4-[4-(((2S)-2-hidroxi-3-[(3-(metilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-oxi)propil)amino)-ciclohexil]-benzoato de etilo,

• Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-5-metilsulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-7-il)-oxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo,

• Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-cloro-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo,

• Trans N-[4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoil]-piperidina,

• Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de etilo,

• Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-1-etilcarbonilbenceno,

ES 2 290 201 T3

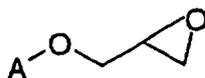
• Trans 4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-(metilsulfonil-amino)-fenoxi)-propilamino)-ciclohexil]-benzoato de terc-butilo o

• Trans 4-[4-(((2S)-2-hidroxi-3-[(3-(metilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-oxi)propil)amino)-ciclohexil]-benzamida,

así como en su sal o solvato.

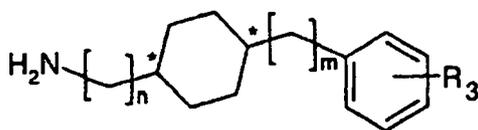
10. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la reivindicación 1, **caracterizado** porque

(a) se hace reaccionar el compuesto de fórmula (II):



(II)

en la que A es tal como se ha indicado en la reivindicación 1, con una amina de fórmula (III):



(III)

en la que n, m y R₃ son tal como se ha definido en la reivindicación 1, transformando eventualmente el compuesto de fórmula (I) así obtenido en una de sus sales o de sus solvatos.

11. Una composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

12. La utilización de un compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 8 o de una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para la preparación de medicamentos lipolíticos, antiobesidad, antidiabéticos, cicatrizantes y tocolíticos, así como de medicamentos activos en el síndrome del colon irritable (IBD).

13. Un medicamento que comprende, como principio activo, al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.