

COMPUESTOS, COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

La presente invención se refiere a compuestos novedosos que incluyen sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, que son moduladores, ventajosamente agonistas del receptor sigma-1 (sigma-1, σ 1R o Sig-1R) y son útiles como compuestos terapéuticos, particularmente en el tratamiento, prevención y/o el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El receptor sigma-1 es una proteína chaperona intracelular que reside específicamente en la interfaz de (ER)-mitocondria del retículo endoplásmico, conocida como la membrana ER asociada a la mitocondria (MAM). Se expresa en el sistema nervioso central (CNS) en microglia, linfocitos, neuronas y oligodendrocitos y se sabe que está implicado en la regulación de numerosos neurotransmisores.

En el sistema nervioso central (CNS), Sig-1Rs juegan un papel en procedimientos biológicos complejos, que incluyen la adicción a la cocaína o la metanfetamina, el aprendizaje y la memoria, el dolor y la depresión. Algunos informes que utilizan el enfoque de silenciamiento biológico molecular han implicado estos receptores en trastornos neurodegenerativos tal como la enfermedad de Alzheimer, apoplejía y degeneración neural debido a la infección por VIH.

Sig-1Rs son por lo tanto potenciales objetivos terapéuticos en múltiples enfermedades del CNS y una variedad de agonistas y antagonistas de Sig-1R se han descrito.

Anavex 2-73 (clorhidrato de 1-(2,2-difeniltetrahydrofuran-3-il)-N,N-dimetilmetanamina) exhibe alta afinidad y selectividad a receptores sigma-1 y acción sinérgica con receptores muscarínicos y colinérgicos. Se han demostrado actividades adicionales en los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). Durante estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo* en ratones, Anavex 2-73 demostró propiedades neuroprotectoras y anti-*amné*sicas. Anavex 2-73 ha demostrado proporcionar protección de estrés oxidativo, que daña y destruye las neuronas y se cree que es una causa primaria de la enfermedad de Alzheimer. Anavex 2-73 se encuentra actualmente bajo ensayos clínicos de fase I.

Anavex 1-41 (clorhidrato de 1-(5,5-difeniltetrahydrofuran-3-il)-N,N-dimetilmetanamina) presenta una actividad farmacológica mixta que implica la modulación de los componentes sigma-1 y muscarínicos que muestran propiedades anti-*amné*sicas, anti-depresoras prominentes en dosis bajas agonísticas de sigma-1. Además, presenta actividad farmacológica mixta

que implica la modulación de canales de sodio y cloruro.

Donepezilo ((RS)-2-[(1-bencil-4-piperidil)metil]-5,6-dimetoxi-2,3-dihidroinden-1-ona) es un inhibidor de acetilcolina esterasa que tiene una actividad agonística sigma-1 no selectiva. Donepezilo es también un agonista de los receptores muscarínicos y nicotínicos, y es un fármaco comercializado utilizado en el tratamiento paliativo de la enfermedad de Alzheimer.

Se conocen otras moléculas que tienen afinidad por Sig-1R pero que carecen de selectividad de subtipo sobre Sig-2R o tienen alta afinidad por otros sitios de receptores, al igual que Anavex 1-41 y 2-73 y donepezilo.

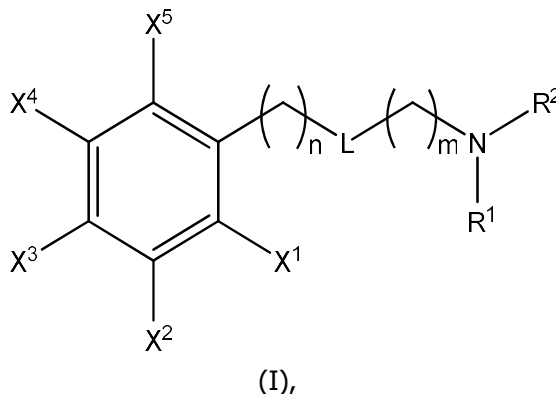
Los fármacos que tienen una selectividad pobre (*es decir* que modulan la actividad de múltiples receptores) son más susceptibles a inducir efectos secundarios nocivos, en particular a pacientes que ya están bajo otras medicaciones.

Por lo tanto existe todavía la necesidad de nuevos moduladores selectivos, especialmente agonistas, de actividad del receptor sigma-1 de valor terapéutico para el tratamiento y/o prevención de enfermedades relacionadas con el receptor sigma-1, especialmente enfermedades neurodegenerativas tales como esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, y esclerosis lateral amiotrófica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La invención abarca compuestos de fórmula general I, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables así como métodos de uso de dichos compuestos o composiciones que comprenden dichos compuestos como moduladores, especialmente agonistas de la actividad del receptor sigma-1.

En un aspecto general, la invención proporciona compuestos de fórmula general I:



y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde

X¹ y **X⁵** se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-C4, haloalquilo de C1-C4, ciano, nitro, di(alquilo de C1-C4)amino, -NHCOOR', y -COOR', en donde **R'** es metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo o *terc*-butilo;

X², **X³**, **X⁴** se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, cloro, alquilo de C1-C4, haloalquilo de C1-C4, alcoxi de C1-C4, ciano, nitro, di(alquilo de C1-C4)amino, -NHCOOR', y -COOR', en donde **R'** es metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo o *terc*-butilo; con la condición de que al menos una de **X¹**, **X²**, **X³**, **X⁴**, **X⁵** no sea hidrógeno y que al menos una de **X²**, **X³**, **X⁴** no sea alcoxi de C1-C4;

L es -C(O)NH-, -NHC(O)-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, o -NH-;

n es 0, 1 o 2;

m es 1, 2, 3, 4 o 5;

R¹ es H o alquilo, y

R² es arilalquilo de 5 o 6 miembros, cicloalquilalquilo de 5 o 6 miembros, en donde el radical cíclico de dicho arilalquilo o cicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, preferiblemente fluoro; o

R¹ y **R²** forman junto con el átomo de nitrógeno que están unidos a un grupo heterocíclico de 5 miembros que se fusiona con un grupo arilo de 5 o 6 miembros y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de C1-C3, preferiblemente metilo, y en donde el radical heterocíclico resultante está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, preferiblemente fluoro.

En una modalidad, el compuesto de fórmula I no es uno, más o todos los siguientes:

N-[3-[bencil(metil)amino]propil]-4-clorobenzamida;

N-[3-[bencil(metil)amino]propil]benzamida;

N-[3-[bencil(metil)amino]propil]-4-fluorobenzamida;

N-[3-[bencil(metil)amino]propil]-4-bromobenzamida;

N-[3-[bencil(metil)amino]propil]-4-metoxibenzamida;

N'-bencil-N-[(4-clorofenil)metil]-N'-metilpropano-1,3-diamina; y

N-[3-[bencil(metil)amino]propil]-4-clorobenzenesulfonamida.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un vehículo, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere al uso de los compuestos anteriores o sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables como moduladores de la actividad del receptor sigma-1, preferiblemente como agonistas de receptores sigma-1.

La invención proporciona además el uso de un compuesto de acuerdo con la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como medicamento. Preferiblemente, el medicamento se usa para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades relacionadas con sigma-1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

10

Como se ha indicado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, así como sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

15

Los compuestos preferidos de fórmula I y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables son aquellos en los que una o más de **X¹**, **X²**, **X³**, **X⁴**, **X⁵**, **L**, **n**, **m**, **R¹**, y **R²** se definen como sigue:

20

X¹ y **X⁵** se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, alquilo de C1-C4, haloalquilo de C1-C2, ciano, nitro, y di(alquilo de C1-C2)amino, preferiblemente **X¹** y **X⁵** se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo de C3-C4, trifluorometilo, ciano, nitro, y dimetilamino, más preferiblemente **X¹** y **X⁵** se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, fluoro, cloro, *n*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, trifluorometilo, y dimetilamino, aún más preferiblemente **X¹** y **X⁵** se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, cloro, trifluorometilo, y dimetilamino;

25

X², **X³**, **X⁴** se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, cloro, alquilo de C1-C4, haloalquilo de C1-C2, alcoxi de C1-C2, ciano, nitro, y di(alquilo de C1-C2)amino, preferiblemente **X²**, **X³**, **X⁴** se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, cloro, alquilo de C3-C4, trifluorometilo, metoxi, ciano, nitro, y dimetilamino, más preferiblemente **X²**, **X³**, **X⁴** se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, cloro, *n*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, trifluorometilo, metoxi, y dimetilamino, aún más preferiblemente **X¹**, **X²**, **X³**, **X⁴**, **X⁵** se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, cloro, trifluorometilo, y dimetilamino; siempre con la condición de que al menos una de **X¹**, **X²**, **X³**, **X⁴**, **X⁵** no sea hidrógeno y que al menos una de **X²**, **X³**, **X⁴** no sea alcoxi de C1-C2/metoxi;

30

n es 0 y **L** se selecciona de -C(O)NH-, -NHC(O)-, -SO₂NH-, preferiblemente **L** es -C(O)NH-;

35

n es 1 y **L** es -NH- o -NHC(O)-;

m es 2, 3 o 4, preferiblemente **m** es 2 o 3;

R¹ es H o alquilo de C1-C4, preferiblemente **R¹** es H o alquilo de C1-C2, más preferiblemente **R¹** es alquilo de C1-C2, aún más preferiblemente **R¹** es metilo;

R² es aril-alquilo C1-C2 de 5 o 6 miembros, cicloalquilo-alquilo de C1-C2 de 5 o 6 miembros, en donde el radical cíclico de dicho grupo arilalquilo o cicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, preferiblemente fluoro, preferiblemente **R²** es bencilo, feniletilo o ciclohexilmetilo, donde el radical cíclico de cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, preferiblemente fluoro, más preferiblemente **R²** es bencilo o feniletilo, donde el radical cíclico de cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, preferiblemente fluoro, incluso más preferiblemente **R²** es bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, preferiblemente fluoro; ventajosamente **R²** es arilo-alquilo de C1-C2 de 5 o 6 miembros, en donde el radical cíclico de cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, preferiblemente fluoro, preferiblemente **R²** es bencilo o feniletilo, donde el radical cíclico de cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, preferiblemente fluoro, más preferiblemente **R²** es bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, preferiblemente fluoro;

R¹ y **R²** forman junto con el átomo de nitrógeno que están unidos a un grupo heterociclilo de 5 miembros que se fusiona con un grupo fenilo y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo de C1-C2, preferiblemente metilo, y en donde el heterociclo resultante está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, preferiblemente fluoro, preferiblemente **R¹** y **R²** forman junto con el átomo de nitrógeno que están unidos a un grupo isoindolinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo de C1-C2, preferiblemente metilo, y halógeno, preferiblemente fluoro.

Otros compuestos preferidos de fórmula I como se han definido anteriormente y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables son aquellos en donde **X¹**, **X²**, **X³**, **X⁴**, **X⁵** son como se definen a continuación:

X¹, **X²**, **X⁴**, **X⁵** son hidrógeno y **X³** es cloro, alquilo de C1-C4, haloalquilo de C1-C2, alcoxi de C1-C2, ciano, nitro, o dialquilamino, preferiblemente **X³** es cloro, alquilo de C3-C4,

trifluorometilo, metoxi, ciano, nitro, o dimetilamino, más preferiblemente X^3 es cloro, *n*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, trifluorometilo o metoxi, más preferiblemente X^3 es cloro, o trifluorometilo, incluso más preferiblemente X^3 es cloro;

5 X^2 , X^3 , X^4 , X^5 son hidrógeno y X^1 es fluoro, cloro, bromo, yodo, alquilo de C1-C4, haloalquilo de C1-C2, ciano, nitro, o dialquilamino, preferiblemente X^1 es fluoro, cloro, bromo, alquilo de C3-C4, trifluorometilo, ciano, nitro, o dimetilamino, más preferiblemente X^1 es fluoro, cloro, bromo, *n*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, trifluorometilo, y dimetilamino, más preferiblemente X^1 es cloro, bromo, trifluorometilo, o dimetilamino, incluso más preferiblemente X^1 es cloro o bromo;

10 X^1 , X^3 , X^4 , X^5 son hidrógeno y X^2 es cloro, alquilo de C1-C4, haloalquilo de C1-C2, alcoxi de C1-C2, ciano, nitro, o dialquilamino, preferiblemente X^2 es cloro, alquilo de C3-C4, trifluorometilo, metoxi, ciano, nitro, o dimetilamino, más preferiblemente X^2 es cloro, *n*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, trifluorometilo, metoxi, y dimetilamino, más preferiblemente X^2 es cloro, trifluorometilo, metoxi, o dimetilamino, incluso más preferiblemente X^2 es cloro, o dimetilamino;

15 X^3 , X^4 , y X^5 son hidrógeno y X^1 y X^2 se seleccionan independientemente del grupo que consta de cloro, alquilo de C1-C4, haloalquilo de C1-C2, ciano, nitro, y dialquilamino, preferiblemente X^1 y X^2 se seleccionan independientemente del grupo que consta de cloro, alquilo de C3-C4, trifluorometilo, ciano, nitro, o dimetilamino, más preferiblemente X^1 y X^2 se seleccionan independientemente del grupo que consta de cloro, *n*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, trifluorometilo, y dimetilamino, más preferiblemente X^1 y X^2 se seleccionan independientemente del grupo que consta de cloro, trifluorometilo, y dimetilamino, incluso más preferiblemente X^1 y X^2 ambas son cloro;

20 X^2 , X^4 , y X^5 son hidrógeno y X^1 y X^3 se seleccionan independientemente del grupo que consta de cloro, alquilo de C1-C4, haloalquilo de C1-C2, ciano, nitro, y dialquilamino, preferiblemente X^1 y X^3 se seleccionan independientemente del grupo que consta de cloro, alquilo de C3-C4, trifluorometilo, ciano, nitro, o dimetilamino, más preferiblemente X^1 y X^3 se seleccionan independientemente del grupo que consta de cloro, *n*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, trifluorometilo, y dimetilamino, aún más preferiblemente X^1 y X^3 se seleccionan independientemente del grupo que consta de cloro, trifluorometilo, y dimetilamino, incluso más preferiblemente X^1 y X^3 ambas son cloro;

25 X^1 , X^4 , y X^5 son hidrógeno y X^2 y X^3 se seleccionan independientemente del grupo que consta de cloro, alquilo de C1-C4, haloalquilo de C1-C2, alcoxi de C1-C2, ciano, nitro, y dialquilamino, preferiblemente X^2 y X^3 se seleccionan independientemente del grupo que consta de cloro, alquilo de C3-C4, trifluorometilo, metoxi, ciano, nitro, o dimetilamino, más preferiblemente X^2 y X^3 se seleccionan independientemente del grupo que consta de cloro, *n*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, trifluorometilo, metoxi, y dimetilamino, más preferiblemente X^2 y X^3 se seleccionan independientemente del grupo que consta de cloro, trifluorometilo, y dimetilamino, incluso más

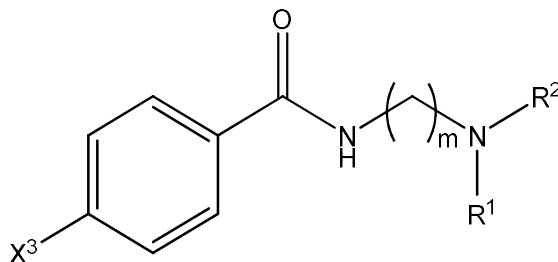
30

35

preferiblemente X^2 y X^3 ambas son cloro; o

X^1 , X^3 , y X^5 son hidrógeno y X^2 y X^4 se seleccionan independientemente del grupo que consta de cloro, alquilo de C1-C4, haloalquilo de C1-C2, alcoxi de C1-C2, ciano, nitro, y dialquilamino, preferiblemente X^2 y X^4 se seleccionan independientemente del grupo que consta de cloro, alquilo de C3-C4, trifluorometilo, metoxi, ciano, nitro, o dimetilamino, más preferiblemente X^2 y X^4 se seleccionan independientemente del grupo que consta de cloro, *n*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, trifluorometilo, metoxi, y dimetilamino, más preferiblemente X^2 y X^4 se seleccionan independientemente del grupo que consta de cloro, trifluorometilo, y dimetilamino, incluso más preferiblemente X^2 y X^4 ambas son cloro.

En una modalidad, los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos de la fórmula II:



II

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

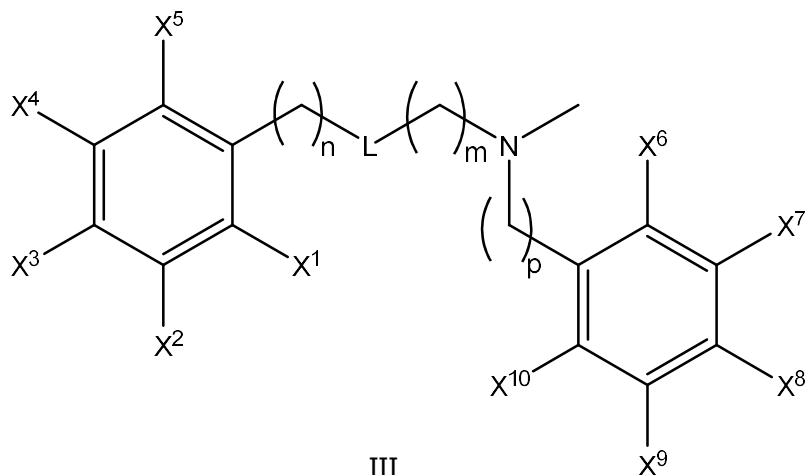
en donde

X^3 , m , R^1 , y R^2 son como se definen antes con respecto a la fórmula I y cualquiera de sus modalidades, con la condición de que X^3 no sea hidrógeno.

En una modalidad, los compuestos de fórmula II son aquellos en donde X^3 es cloro, alquilo de C1-C4, haloalquilo de C1-C2, alcoxi de C1-C2, ciano, nitro, o dialquilamino, preferiblemente X^3 es cloro, alquilo de C3-C4, trifluorometilo, metoxi, ciano, nitro, o dimetilamino, más preferiblemente X^3 es cloro, *n*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, trifluorometilo, metoxi, o dimetilamino, más preferiblemente X^3 es cloro, trifluorometilo, o dimetilamino, incluso más preferiblemente X^3 es cloro, y/o m es 2, 3 o 4, preferiblemente 2 o 3, y/o R^1 es metilo, y/o R^2 es bencilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de halógeno, preferiblemente fluoro.

En una modalidad, los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos de la fórmula III:

5



10

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde

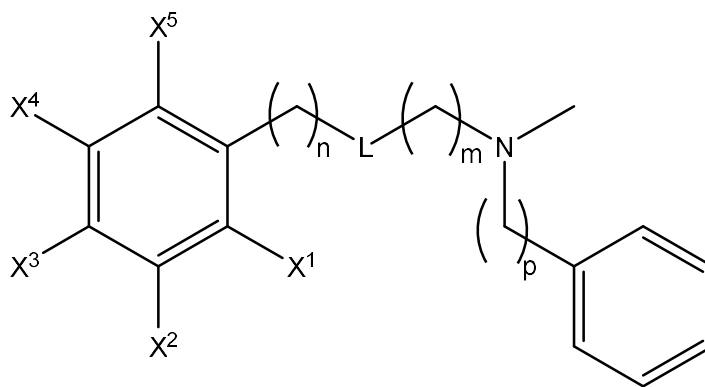
X¹, X², X³, X⁴, X⁵, L, n y **m** son como se definen antes con respecto a la fórmula I y cualquiera de sus modalidades;

15

p es 1 o 2, preferiblemente 1; y

X⁶, X⁷, X⁸, X⁹, X¹⁰ se seleccionan independientemente de H, halógeno preferiblemente fluoro, preferiblemente **X⁶, X⁷, X⁸, X⁹, X¹⁰** todas son H.

En una modalidad, los compuestos preferidos de fórmula III son aquellos de la fórmula III-a:



20

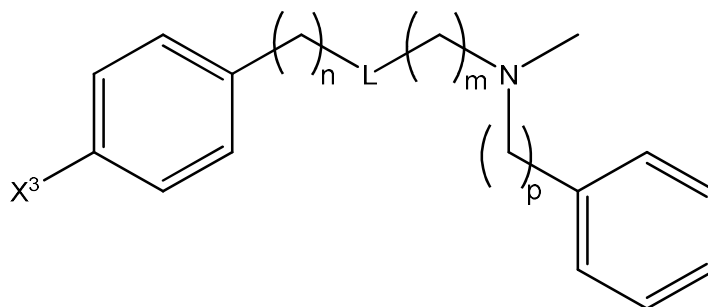
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde

25 III.

X¹, X², X³, X⁴, X⁵, L, n, m y **p** son como se definen antes con respecto a la fórmula

En una modalidad, los compuestos preferidos de fórmula III-a son aquellos de la fórmula III-a-1:



III-a-1

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

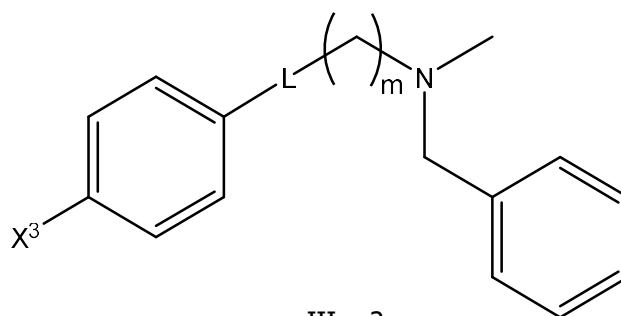
en donde

X³ es cloro, alquilo de C1-C4, haloalquilo de C1-C2, alcoxi de C1-C2, ciano, nitro, o dialquilamino, preferiblemente **X³** es cloro, alquilo de C3-C4, trifluorometilo, metoxi, ciano, nitro, o dimetilamino, más preferiblemente **X³** es cloro, *n*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, trifluorometilo, metoxi, o dimetilamino, más preferiblemente **X³** es cloro, trifluorometilo, o dimetilamino, incluso más preferiblemente **X³** es cloro;

m es 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1 o 3, más preferiblemente 3; y/o

p es 1 o 2, preferiblemente 1.

En una modalidad, los compuestos preferidos de fórmula III-a son aquellos de la fórmula III-a-2:



III-a-2

en donde

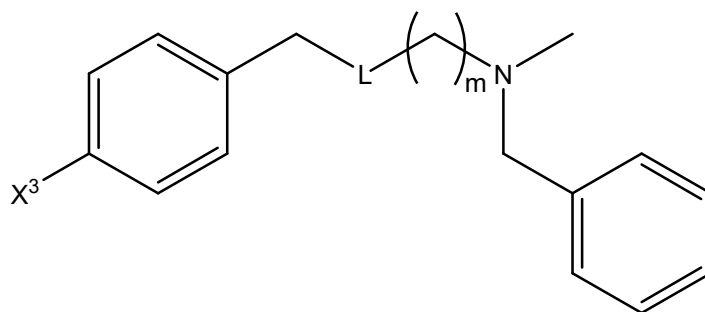
X³ es cloro, alquilo de C1-C4, haloalquilo de C1-C2, alcoxi de C1-C2, ciano, nitro, o dialquilamino, preferiblemente **X³** es cloro, alquilo de C3-C4, trifluorometilo, metoxi, ciano, nitro, o dimetilamino, más preferiblemente **X³** es cloro, *n*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, trifluorometilo, metoxi, o dimetilamino, más preferiblemente **X³** es cloro, trifluorometilo, o dimetilamino, incluso más preferiblemente **X³** es cloro;

L es -NHC(O)- o -SO₂NH-; y/o

m es 2 o 3, preferiblemente 3.

En una modalidad, los compuestos preferidos de fórmula III-a son aquellos de la

fórmula III-a-3:



III-a-3

en donde

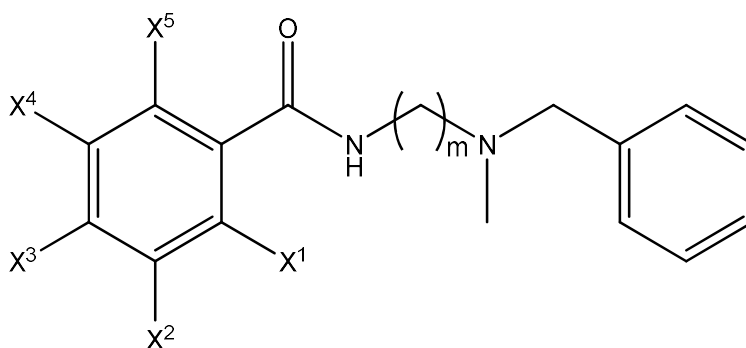
X³ es cloro, alquilo de C1-C4, haloalquilo de C1-C2, alcoxi de C1-C2, ciano, nitro, o dialquilamino, preferiblemente **X³** es cloro, alquilo de C3-C4, trifluorometilo, metoxi, ciano, nitro, o dimetilamino, más preferiblemente **X³** es cloro, *n*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, trifluorometilo, metoxi, o dimetilamino, más preferiblemente **X³** es cloro, trifluorometilo, o dimetilamino, incluso más preferiblemente **X³** es cloro;

L es -NHC(O)- o -NH-; y/o

m es 1, 2 o 3, preferiblemente 2 o 3.

Los compuestos preferidos de fórmula III-a-3 son aquellos en donde **L** es -NHC(O)- y **m** es 2, o **L** es -NH- y **m** es 3.

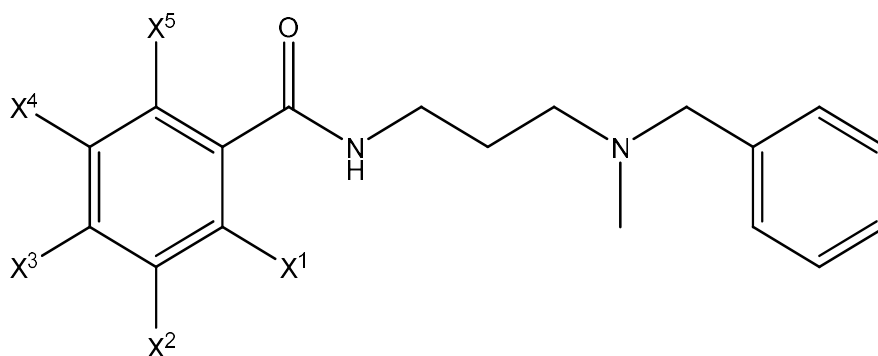
En una modalidad, los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos de la fórmula IV:



(IV),

en donde **X¹**, **X²**, **X³**, **X⁴**, **X⁵**, y **m** son como se definen antes con respecto a la fórmula I y cualquiera de sus modalidades.

Los compuestos preferidos de fórmula IV son los de fórmula IV-a:

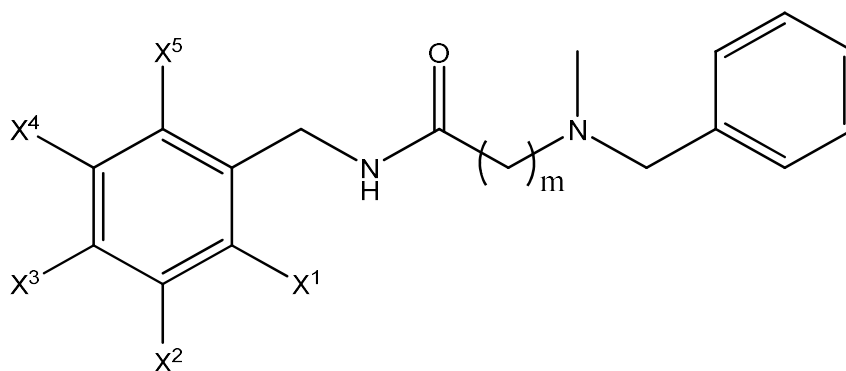


(IV-a),

en donde X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 son como se definen antes con respecto a la fórmula IV.

Los compuestos preferidos de fórmulas IV y IV-a son aquellos en donde X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, cloro, nitro, y trifluorometilo; con la condición de que al menos una de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 no sea hidrógeno.

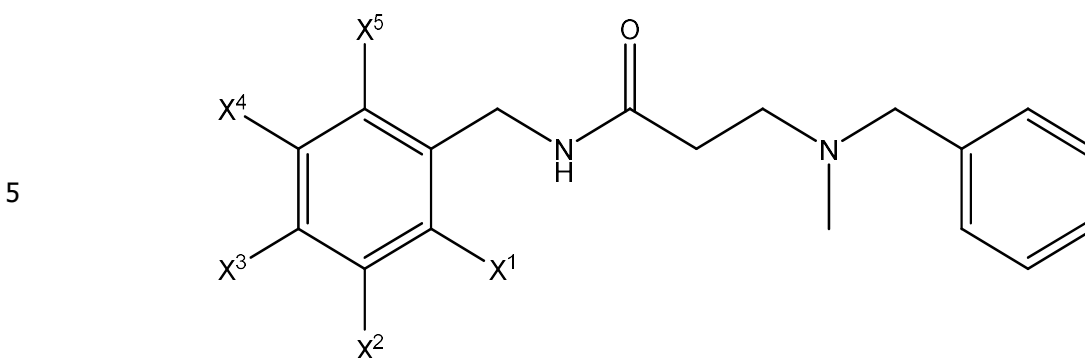
En una modalidad, los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos de la fórmula V:



(V),

en donde X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , y m son como se definen antes con respecto a la fórmula I y cualquiera de sus modalidades.

Los compuestos preferidos de fórmula V son aquellos de fórmula V-a:



10 (V-a),

en donde X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 son como se definen antes con respecto a la fórmula V.

15 Los compuestos preferidos de fórmulas V y V-a son aquellos en donde X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, cloro, nitro, y trifluorometilo; con la condición de que al menos una de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 no sea hidrógeno.

Los compuestos particularmente preferidos de la invención son los que se enumeran en el cuadro 1 siguiente:

20 **CUADRO 1**

No. de compuesto	Nombre químico
3.1.2	<i>N</i> -[3-(bencilmetilamino)propil]-4-propilbenzamida
3.1.3	<i>N</i> -[3-(bencilmetilamino)propil]-4-butilobenzamida
3.1.4	<i>N</i> -[3-(bencilmetilamino)propil]-4- <i>terc</i> butilobenzamida
25 3.1.5	<i>N</i> -[3-(bencilmetilamino)propil]-4-trifluorometilbenzamida
3.1.6	<i>N</i> -[3-(bencilmetilamino)propil]-4-fluorobenzamida
3.1.7	<i>N</i> -[3-(bencilmetilamino)propil]-2-clorobenzamida
3.1.8	<i>N</i> -[3-(bencilmetilamino)propil]-3-clorobenzamida
3.1.9	<i>N</i> -[3-(2-(<i>N</i> -metilbencil)amino)etil]-4-clorobenzamida
3.1.10	<i>N</i> -[3-(bencilmetilamino)propil]-4-clorobenzamida
3.1.11	<i>N</i> -[4-(bencilmetilamino)butilo]-4-clorobenzamida
30 3.1.12	<i>N</i> -[3-(<i>N</i> -metil-2-feniletilamino)propil]-4-clorobenzamida
3.1.15	<i>N</i> -[3-(isoindolin-2-il)metilamino)propil]-4-clorobenzamida
3.1.20	<i>N</i> -[3-(bencilmetilamino)propil]-2-bromobenzamida
3.1.23	<i>N</i> -[3-(bencilmetilamino)propil]-2,3-diclorobenzamida
3.1.24	<i>N</i> -[3-(bencilmetilamino)propil]-2,4-diclorobenzamida
3.1.25	<i>N</i> -[3-(bencilmetilamino)propil]-3,4-diclorobenzamida
3.1.26	<i>N</i> -[3-(bencilmetilamino)propil]-3,5-diclorobenzamida
35 3.1.28	<i>N</i> -[3-(bencilmetilamino)propil]-3-metoxibenzamida

5	3.1.29	<i>N</i> [3-(bencilmetilamino)propil]-4-metoxibenzamida
	3.1.30	<i>N</i> [3-(bencilmetilamino)propil]-3-dimetilaminobenzamida
	3.1.31	<i>N</i> [3-(bencilmetilamino)propil]-4-cianobenzamida
	3.1.32	<i>N</i> [3-(bencilmetilamino)propil]-4-nitrobenzamida
	3.1.33	<i>N</i> (2-(bencil(metil)amino)etil)-3-clorobenzamida
10	3.1.34	<i>N</i> (2-(bencil(metil)amino)etil)-2,4-diclorobenzamida
	3.1.36	<i>N</i> (2-(bencil(metil)amino)etil)-4-cianobenzamida
	3.1.37	<i>N</i> (2-(bencil(metil)amino)etil)-4-nitrobenzamida
	3.2a	<i>N</i> [3-(bencilmetilamino)propil]-4-clorobencensulfonamida
	3.3a	4-(bencilmetilamino)- <i>N</i> (4-clorofenil)butanamida
15	3.4a	<i>N</i> (4-clorobencil)-3-(bencilmetilamino)propanamida
	3.4b	<i>N</i> (4-nitrobencil)-3-(bencilmetilamino)propanamida
	3.4c	<i>N</i> (4-cianobencil)-3-(bencilmetilamino)propanamida
	3.4d	<i>N</i> (2,4-diclorobencil)-3-(bencilmetilamino)propanamida
	3.4e	<i>N</i> (3-clorobencil)-3-(bencilmetilamino)propanamida
	3.5a	<i>N</i> (4-clorobencil)-3-(bencilmetilamino)propanamina

Los compuestos de la invención se pueden preparar de diferentes maneras con reacciones conocidas por la persona con experiencia en la técnica. Los esquemas de reacción como se describen en la sección de ejemplo ilustran a modo de ejemplo diferentes enfoques posibles.

Los compuestos de la invención son ciertamente moduladores, preferiblemente agonistas del receptor sigma-1. Además tienen la ventaja de ser selectivos sobre el receptor sigma-2. La invención por lo tanto también proporciona el uso de los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables, o sus solvatos como agonistas del receptor sigma-1.

Por consiguiente, en una modalidad particularmente preferida, la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I y subfórmulas en particular aquellos del cuadro 1 anterior, o sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, como agonistas sigma-1.

25 Aplicaciones

Los compuestos de la invención son por lo tanto útiles en la prevención y/o tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con el receptor sigma-1.

La invención por lo tanto se refiere también a un compuesto de la invención o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o trastorno relacionado con el receptor sigma-1. O en otros términos, la invención también se refiere a un método para tratar y/o prevenir una enfermedad o trastorno relacionado con el receptor sigma-1, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la invención, para un paciente que lo necesita. Preferiblemente, el paciente es un animal de sangre caliente, más preferiblemente un ser humano.

Las enfermedades o trastornos relacionados con el receptor sigma-1 en el sentido de la invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedades neurodegenerativas, trastornos psiquiátricos, adicción a fármacos, dolor y cáncer.

Las enfermedades neurodegenerativas en el sentido de la presente invención
5 incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple (MS), enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington (HD), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), apoplejía y demencia, la última que incluye, sin limitarse a esto, enfermedad de Alzheimer (AD), demencia vascular, demencia frontotemporal, demencia semántica y demencia con cuerpos de Lewy. Las enfermedades neurodegenerativas preferidas son esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad
10 de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y apoplejía. En una modalidad preferida particular la enfermedad neurodegenerativa es esclerosis múltiple.

Los trastornos psiquiátricos dentro del significado de la invención incluyen, pero no se limitan a, esquizofrenia, depresión y trastornos de ansiedad,

La invención proporciona además el uso de un compuesto de la invención o sus
15 sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o trastorno relacionado con el receptor sigma-1. Preferiblemente, el paciente es un animal de sangre caliente, más preferiblemente un ser humano. Las enfermedades o trastornos relacionados con el receptor sigma-1 son preferiblemente aquellos definidos anteriormente.

20 De acuerdo con una característica adicional de la presente invención, se proporciona aquí un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable para su uso en la modulación de la actividad del receptor sigma-1 en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente con una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otros términos,
25 la invención también proporciona un método para modular la actividad del receptor sigma-1, en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferiblemente, el paciente es un animal de sangre caliente, e incluso más preferiblemente un ser humano.

30 De acuerdo con una modalidad, los compuestos de la invención, sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden administrar como parte de una terapia de combinación. De este modo, se incluyen dentro del alcance de las modalidades de la presente invención que comprenden coadministración de, y composiciones y medicamentos que contienen, además de un compuesto de la presente invención, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo
35 como ingrediente activo, agentes terapéuticos adicionales y/o ingredientes activos. Dichos regímenes

de fármacos múltiples, a menudo denominados terapia de combinación, pueden usarse en el tratamiento y/o prevención de cualquier enfermedad o trastorno relacionado con el receptor sigma-1, particularmente aquellos definidos anteriormente.

5 Por lo tanto, los métodos de tratamiento y composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden emplear los compuestos de la invención o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables en forma de monoterapia, pero dichos métodos y composiciones también pueden usarse en forma de terapia múltiple en la que uno o más compuestos de fórmula I o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables son co-administrados en combinación con uno o más agentes terapéuticos.

10 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un portador, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Como se indica anteriormente, la invención también cubre composiciones farmacéuticas que contienen, además de un compuesto de la presente invención, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo
15 como ingrediente activo, agentes terapéuticos adicionales y/o ingredientes activos.

Otro objeto de esta invención es un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

20 Generalmente, para uso farmacéutico, los compuestos de la invención pueden formularse como una preparación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención y al menos un portador, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

25 Por medio de ejemplos no limitantes, dicha formulación puede estar en una forma adecuada para administración oral, para administración parenteral (tal como por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea o infusión intravenosa), para administración tópica (incluyendo ocular), administración cerebral, para administración por inhalación, por un parche cutáneo, por un implante, por un supositorio, etc. Tales formas de administración adecuadas - que pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas, dependiendo de la forma de administración - así como métodos y portadores, diluyentes y excipientes para uso en la preparación de los mismos, serán
30 evidentes para las personas con experiencia; se hace referencia a la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

Los compuestos de la invención son también útiles como agentes de diagnóstico para diagnosticar enfermedades o trastornos relacionados con el receptor sigma-1. Las enfermedades o trastornos relacionados con el receptor Sigma-1 que pueden ser diagnosticados
35 usando los compuestos, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de la invención son aquellos

descritos anteriormente.

La invención por lo tanto se refiere también a un compuesto de la invención o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso en el diagnóstico, especialmente el diagnóstico *in vivo* de una enfermedad o trastorno relacionado con el receptor sigma-1.

5 En una modalidad, el diagnóstico es un diagnóstico *in vivo* realizado por tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT). Los compuestos de la invención o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos utilizados en estos métodos se radioetiquetan isotópicamente, preferiblemente con un isótopo seleccionado del grupo que consiste de ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , y ^{18}F , más preferiblemente con ^{18}F .

10 En una variante de esta modalidad, los compuestos, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de la invención son aquellos de la fórmula I y las subfórmulas anteriores, en donde el radical cíclico de $\mathbf{R}^2$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de isótopos de halógeno radiactivos, preferiblemente ^{18}F o en donde cuando $\mathbf{R}^1$ y $\mathbf{R}^2$ forman junto con el átomo de nitrógeno están
15 unidos a un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros, que está opcionalmente fusionado con un grupo arilo de 5 o 6 miembros y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo de C1-C3, preferiblemente metilo, el radical heterocíclico resultante está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de isótopos halógenos radiactivos, preferiblemente ^{18}F .

20 La invención proporciona también una composición de diagnóstico, especialmente una composición de diagnóstico por imágenes, que comprende un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un portador, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la composición de diagnóstico es una composición de diagnóstico
25 para tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT). Los compuestos que son particularmente útiles en esta modalidad son aquellos descritos anteriormente con respecto al uso de los compuestos, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de la invención en el diagnóstico *in vivo* realizado por PET o SPECT.

30 Definiciones

Las definiciones y explicaciones a continuación son para los términos usados en toda la solicitud, incluyendo tanto la especificación como las reivindicaciones.

A menos que se indique lo contrario cualquier referencia a los compuestos de la invención aquí, significa los compuestos como tales así como sus sales y solvatos farmacéuticamente
35 aceptables.

Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos utilizados deben interpretarse de acuerdo con las siguientes definiciones, a menos que se indique lo contrario.

El término "halo" o "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo o yodo. Los grupos halo preferidos son fluoro y cloro, siendo particularmente preferido el fluoro.

5 El término "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} en donde n es un número mayor o igual a 1.

El término haloalquilo, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que tiene el significado definido anteriormente en donde uno o más hidrógenos son reemplazados por un halógeno como se ha definido anteriormente. Ejemplos no limitantes de dichos radicales haloalquilo
10 incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo y lo similar. Un radical haloalquilo preferido es trifluorometilo.

El término "cicloalquilo" tal como se usa aquí es un grupo hidrocarbilo monocíclico o bicíclico monovalente, saturado o insaturado. Los grupos cicloalquilo pueden comprender 3 o más átomos de carbono en el anillo y generalmente, de acuerdo con esta invención comprenden de 3 a
15 10, más preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono aún más preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Los términos "heterociclilo", "heterocicloalquilo" o "heterociclo" tal como se usa aquí por sí mismo o como parte de otro grupo se refieren a grupos cíclicos no aromáticos, totalmente
20 saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, monocíclicos de 3 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros, o que contienen un total de 3 a 10 átomos en el anillo) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden
25 estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar cuaternizados opcionalmente. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del sistema de anillo o anillo, donde la valencia lo permita.

El término "arilo", tal como se utiliza aquí se refiere a un grupo hidrocarbilo aromático poliinsaturado que tiene un solo anillo (*es decir* fenilo) o múltiples anillos aromáticos
30 fusionados entre sí (por ejemplo, naftilo), típicamente que contiene de 5 a 12 átomos, preferiblemente de 6 a 10, en donde al menos un anillo es aromático.

El término "heteroarilo" como se utiliza aquí por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere pero no se limita a anillos aromáticos de 5 a 12 átomos de carbono o sistemas de anillos aromáticos que contienen 1 a 2 anillos que están fusionados juntos, típicamente que
35 contienen de 5 a 6 átomos; al menos uno de los cuales es aromático, en el que uno o más átomos

de carbono en uno o más de estos anillos se reemplaza por átomos de oxígeno, nitrógeno y/o azufre donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden ser opcionalmente cuaternizados.

Los compuestos de la invención que contienen un grupo funcional básico pueden estar en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención que contienen uno o más grupos funcionales básicos incluyen en particular sus sales de adición ácida. Las sales de adición ácida adecuadas se forman de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen el acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrogeno/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y sales de xinofoato.

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de las fórmulas I y subfórmulas pueden por ejemplo prepararse como sigue:

- (i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula I o cualquiera de sus subfórmulas con el ácido deseado; o
- (ii) convertir una sal del compuesto de fórmula I o cualquiera de sus subfórmulas en otra por la reacción con un ácido apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Todas estas reacciones se llevan a cabo típicamente en solución. La sal, puede precipitarse de la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del solvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

El término "solvato" se utiliza aquí para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho solvente es agua.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de la invención como se han definido anteriormente, incluyendo todos sus polimorfos y hábitos cristalinos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) y compuestos isotópicamente etiquetados de la invención.

Además, aunque generalmente, con respecto a las sales de los compuestos de la invención, se prefieren sales farmacéuticamente aceptables, se debe observar que la invención en su sentido más amplio incluye también sales no farmacéuticamente aceptables, que pueden ser utilizadas por ejemplo en el aislamiento y/o la purificación de los compuestos de la invención. Por

ejemplo, las sales formadas con ácidos o bases ópticamente activos se pueden utilizar para formar sales diastereoisoméricas que pueden facilitar la separación de isómeros ópticamente activos de los compuestos de la invención.

5 El término "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente, más preferiblemente a un ser humano, que está esperando o recibiendo atención médica o es o será objeto de un procedimiento médico.

El término "humano" se refiere a sujetos de ambos sexos y en cualquier etapa de desarrollo (*es decir*, neonato, infante, juvenil, adolescente, adulto). En una modalidad, el humano es un adolescente o un adulto, preferiblemente un adulto.

10 Los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento", tal como se usan aquí, se entiende que incluyen el alivio o la abrogación de una condición o enfermedad y/o sus síntomas concomitantes.

Los términos "prevenir", "que previene" y "prevención", tal como se utilizan aquí, se refieren a un método para retrasar o impedir el inicio de una condición o enfermedad y/o sus síntomas asociados, impedir que un paciente adquiera una condición o enfermedad, o reducir el riesgo de un paciente de adquirir una condición o enfermedad.

20 El término "cantidad terapéuticamente efectiva" (o más simplemente una "cantidad efectiva") tal como se utiliza aquí significa la cantidad de agente activo o ingrediente activo (por ejemplo, σ agonista 1R) que es suficiente para conseguir el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el individuo al que se administra.

El término "administración", o una variante del mismo (por ejemplo, "que administra"), significa proporcionar el agente activo o ingrediente activo (por ejemplo, un σ agonista 1R), solo o como parte de una composición farmacéuticamente aceptable, al paciente en el que la condición, síntoma o enfermedad debe ser tratada o prevenida.

25 Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que los ingredientes de una composición farmacéutica son compatibles entre sí y no perjudiciales para el paciente.

El término "agonista" tal como se utiliza aquí significa un ligando que activa una respuesta intracelular cuando se une a un receptor.

30 El término "vehículo farmacéutico" tal como se utiliza aquí significa un portador o medio inerte usado como solvente o diluyente en el cual se formula y/o se administra el agente farmacéuticamente activo. Los ejemplos no limitantes de vehículos farmacéuticos incluyen cremas, geles, lociones, soluciones y liposomas.

La presente invención se comprenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos y figuras. Estos ejemplos están destinados a ser representativos de modalidades específicas de la invención, y no se pretende que limiten el alcance de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1. Resultados de la alternancia espontánea (a) y ensayos de evitación pasiva
5 (b) para el compuesto 3.1.10.

Figura 2. Validación de la acción σ_1 del compuesto 3.1.10. Los datos se presentan como media $\pm$ sem.

Figura 3. Mejora de EAE por el compuesto 3.1.10, modelo de tratamiento preventivo. Los datos se presentan como media $\pm$ sem.

10 Figura 4. Mejora de EAE por el compuesto 3.1.10, modelo de tratamiento curativo. Los datos se presentan como media $\pm$ sem.

EJEMPLOS

15 Ejemplos Químicos

Todas las temperaturas se expresan en °C y todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente (RT) a menos que se indique lo contrario.

Los espectros de ^1H y ^{13}C se registraron en un espectrómetro Bruker de 300 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm con relación al solvente estándar interno. Los
20 cromatogramas de LC/EM se registraron en un sistema Waters Alliance 2695 (columna X-Terra, espectrómetro de masas de ionización). Para algunos compuestos se registraron los espectros de masas en un aparato MALDI-TOF Voyager-DE-STR (Applied Biosystems).

Se adquirieron solventes, reactivos y materiales de partida a proveedores químicos bien conocidos, tales como, por ejemplo, Sigma Aldrich, Acros Organics, Fluorochem, Eurisotop,
25 VWR International, Sopachem y Polymer labs y se utilizan las siguientes abreviaturas:

DCM: Diclorometano,
DIEA: N,N-diisopropiletilamina,
DMF: N,N-dimetilformamida,
EtOH: Etanol,
30 MeOH: Metanol,
RT: Temperatura ambiente,
HOBt: Hidroxibenzotriazol,
HBtu: 2-(1H-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato
LC/EM: Cromatografía de líquidos-espectrometría de masa,
35 TLC: Cromatografía de capa fina,

PM: Peso molecular

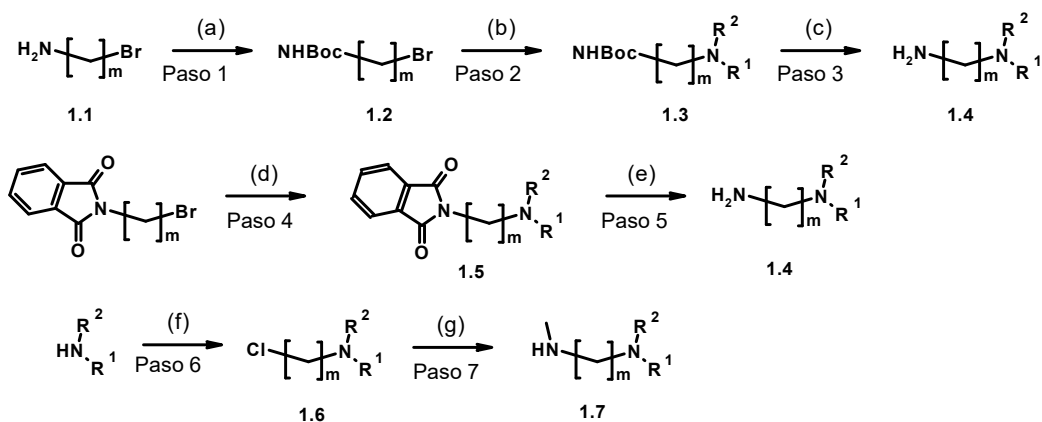
eq. Equivalente.

ESQUEMA 1**Preparación de intermedios de diamina**

5

10

15



20

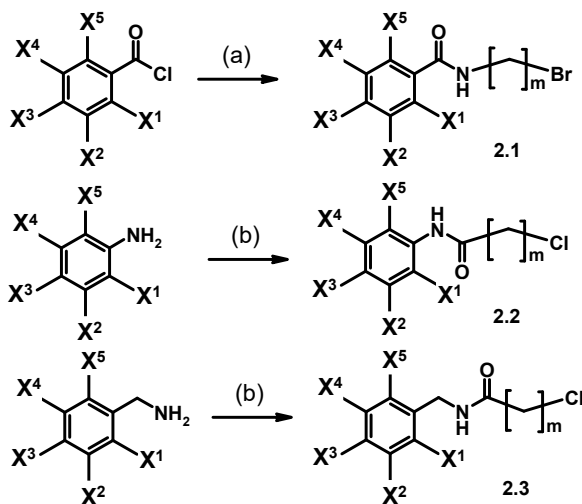
Reactivos: (a): di-*tert*-butilcarbonato, trietilamina, CH_2Cl_2 ; (b): HNR^1R^2 , carbonato de potasio, DMF o CH_3CN ; (c): 3M HCl en dioxano seco; (d): HNR^1R^2 , carbonato de potasio, DMF; (e): $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH 96°; (f): derivado de bromocloroalquilo, carbonato de potasio, CH_3CN ; (g): HNCH_3 40%, carbonato de potasio, CH_3CN .

ESQUEMA 2**Preparación de intermedios de arilo**

25

30

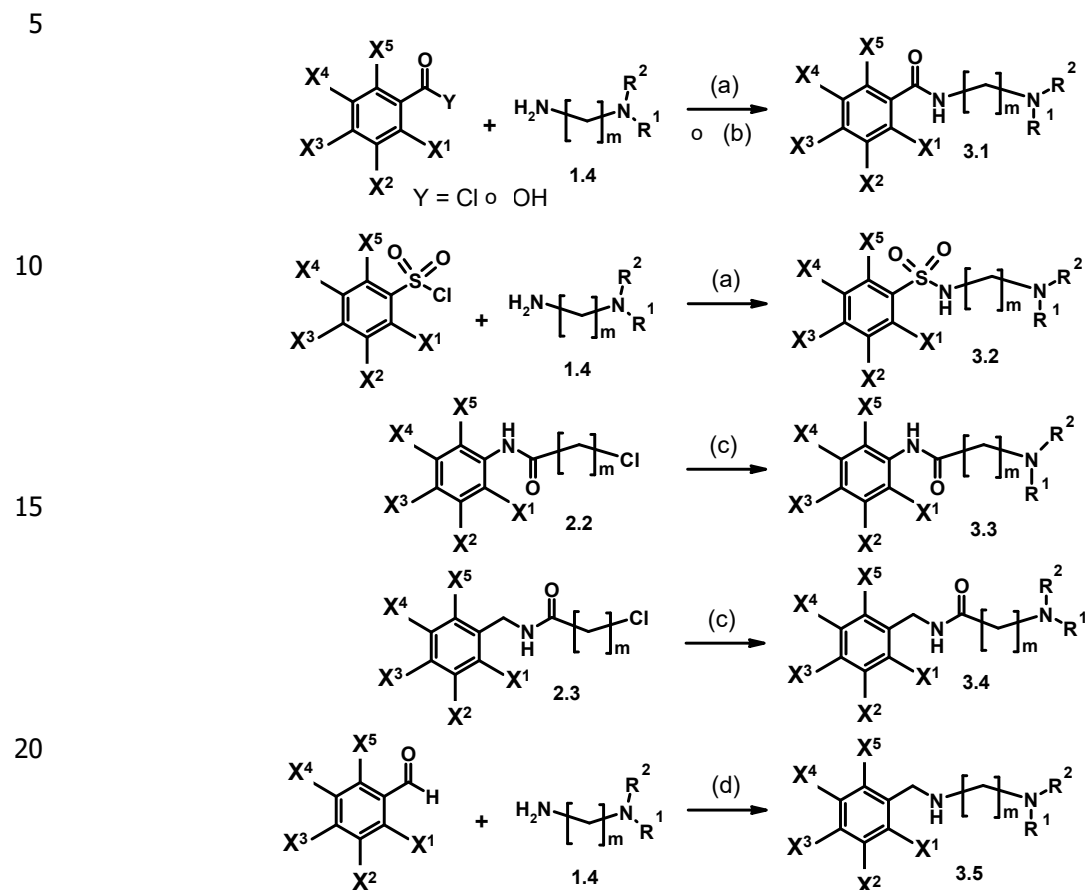
35



Reactivos: (a): bromoalquilamina, CH_2Cl_2 ; (b): cloruro de cloroalquilacilo, CH_2Cl_2 .

ESQUEMA 3

Preparación de compuestos de la invención



25 Reactivos: (a): trietilamina, CH_2Cl_2 ($\text{Y} = \text{Cl}$), Procedimiento E1; (b): HOBt, HBTu, DIEA, CH_2Cl_2 ($\text{Y} = \text{OH}$), Procedimiento E2; (c): HNR^1R^2 , Procedimiento E3 (d): NaBH_4 , MeOH, Procedimiento E4.

2. Preparación de intermedios de diamina (compuestos 1.4 - 1.7): Esquema 1

Paso 1: Preparación de *tert*-butil-3-bromopropilcarbamato (compuesto 1.2)

30 Se disolvió 3-bromopropilamina (13.70 mmol, 3.0 g) en 80 ml de diclorometano. Después de la adición de trietilamina (16.4 mmol, 2.32 ml) y di-*tert*-butilcarbonato (13.70 mmol, 3.0 g) la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se lavó con 2 x 60 ml de una solución de ácido cítrico (5%) y 50 ml de solución saturada de salmuera. La fracción orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto deseado

35 como aceite amarillo de pureza suficiente para su uso sin purificación en el siguiente paso.

Rendimiento: 97%.

Paso 2: Preparación del compuesto 1.3

A una mezcla de *tert*-butil-3-bromopropilcarbamato **1.2** (5.6 mmol, 1.3 eq, 1.3 g) y *N,N*-amina disustituida (4.3 mmol, 1 eq) en 30 ml de DMF se añadió carbonato de potasio (13.0 mmol, 3 eq, 1.8 g). La solución resultante se calentó a 70°C durante 24 horas. A continuación, se eliminó el solvente a presión reducida y se añadió agua (80 ml) al residuo. El producto bruto se extrajo con 3 x 60 ml de diclorometano. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con 60 ml de agua y se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó y el producto bruto se recogió como un aceite amarillo. La purificación por cromatografía en columna (DCM: MeOH(NH₃), 9.7:0.3 (v/v)) se realizó.

Ejemplo 1: Preparación de carbamato de *tert*-butil-3-[bencil(metil)amino]propilo (compuesto 1.3a)

El compuesto **1.3a** se sintetizó de acuerdo al procedimiento usando *tert*-butil-3-bromopropilcarbamato **1.2** (8.44 mmol, 2.0 g) y *N*-metilbencilamina (6.50 mmol, 0.9 ml). Rendimiento: 74%. LCEM *m/z* 279.1 [M+H]⁺, 223.1 [M+H-*tert*But]⁺.

Ejemplo 2: Preparación de carbamato de *tert*-butil-3-[*N*-metil-*N*-(2-feniletil)amino]propilo (compuesto 1.3b)

El compuesto **1.3b** se sintetizó de acuerdo al procedimiento usando *tert*-butil-3-bromopropilcarbamato **1.2** (8.44 mmol, 2.0 g) y *N*-metilfeniletilamina (6.50 mmol, 1.0 ml). Rendimiento: 81%. LCEM (*ESI*⁺ - *tert*But): 237.0.

Ejemplo 3: Preparación de *tert*-butil-3-(isoindolin-2-il)propilcarbamato (compuesto 1.3c)

El compuesto **1.3c** se sintetizó de acuerdo al procedimiento usando *tert*-butil-3-bromopropilcarbamato **1.2** (8.44 mmol, 2.0 g) y 2-isoindolina (6.50 mmol, 0.9 ml). Rendimiento: 65%. LCEM *m/z* 221.0 [M+H-*tert*But]⁺.

Paso 3: Preparación del compuesto 1.4

El compuesto **1.3** (1 eq) se disolvió en 72 ml de 3M HCl en 1,4-dioxano seco. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se eliminó el solvente a presión reducida para dar el producto deseado de pureza suficiente para su uso sin purificación en el siguiente paso.

Ejemplo 1: Preparación de diclorhidrato de *N*¹-bencil-*N*¹-metilpropano-1,3-diamina (compuesto 1.4a)

El compuesto **1.4a** se sintetizó de acuerdo al procedimiento usando *tert*-butil-3-[bencilmetilamino]propilcarbamato **1.3a** (7.18 mmol, 1.8 g). Rendimiento 98%. LCEM *m/z* 179.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 2: Preparación de diclorhidrato de *N*¹-bencil-*N*¹-(2-feniletil)propano-1,3-diamina (compuesto 1.4b)

El compuesto **1.4b** se sintetizó de acuerdo al procedimiento usando *tert*-butil-3-[*N*-metil-*N*-(2-feniletil)amino]propilcarbamato **1.3b** (7.18 mmol, 2.1 g). Rendimiento: 88%. LCEM *m/z* 193.0 [M+H]⁺

Ejemplo 3: Preparación de diclorhidrato de 3-(isoindolin-2-il)propan-1-amina (compuesto 1.4c)

El compuesto **1.4c** se sintetizó de acuerdo al procedimiento usando *tert*-butil-3-(isoindolin-2-il)propilcarbamato **1.3c** (7.18 mmol, 2.0 g). Rendimiento: 83%. LCEM *m/z* 177.0 [M+H]⁺.

Paso 4 : Preparación del compuesto 1.5

A una mezcla de N-(bromoalquil)ftalimida (1 eq) y *N,N*-amina disustituida (1.2 eq) in 30 ml de DMF se añadió carbonato de potasio (11.80 mmol, 2 eq, 1.6 g). La solución resultante se calentó a 90°C durante 16 horas. Entonces, la parte inorgánica se eliminó por filtración y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (DCM: MeOH(NH₃), 9.9:0.1 (v/v)) se realizó.

Ejemplo 1: Preparación de 2-[2-(bencilmetilamino)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (compuesto 1.5a)

El compuesto **1.5a** se sintetizó de acuerdo al procedimiento usando N-(2-bromoetil)ftalimida (5.9 mmol, 1.50 g) y *N*-metilbencilamina (7.1 mmol, 0.9 ml). Rendimiento 52%. LCEM *m/z* 295.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 2: Preparación de 2-[4-(bencilmetilamino)butil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-dion (compuesto 1.5b)

El compuesto **1.5b** se sintetizó de acuerdo al procedimiento usando N-(4-

bromobutil)ftalimida (5.9 mmol, 1.66 g) y *N*-metilbencilamina (7.1 mmol, 0.9 ml). Rendimiento 53%. LCEM m/z 323.0 $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 3: Preparación de 2-[2-(*N*-metil-*N*-(2-feniletil)amino)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (compuesto 1.5c)

El compuesto **1.5c** se sintetizó de acuerdo al procedimiento usando *N*-(2-bromoetil)ftalimida (5.9 mmol, 1.50 g) y *N*-metil-*N*-(2-feniletil)amina (7.1 mmol, 0.9 ml). Rendimiento 64%. LCEM m/z 308.98 $[M+H]^+$.

10

Paso 5 : Preparación del compuesto 1.4

En 50 ml de etanol 96°, se añadió una mezcla de 2-[*N,N*-disustituidoaminoalquil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (1 eq) e hidrato de hidrazina (10 eq). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. La solución se eliminó a presión reducida. El mineral se eliminó por filtración y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar un residuo oleoso. La purificación por cromatografía en columna (DCM: MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. El producto purificado aceitoso se disolvió en EtOAc y se añadió éter saturado con HCl gaseoso. El producto clorhidrato correspondiente se filtró.

20 Ejemplo 1: Preparación de diclorhidrato de *N*¹-bencil-*N*¹-metiletano-1,2-diamina (compuesto 1.4d)

El compuesto **1.4d** se sintetizó de acuerdo al procedimiento usando 2-[2-(bencil(metil)amino)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (3.06 mmol, 0.9 g) e hidrato de hidrazina (30.60 mmol, 1.5 ml). Rendimiento 55%. LCEM m/z 165.0 $[M+H]^+$.

25

Ejemplo 2: Preparación de diclorhidrato de *N*¹-bencil-*N*¹-metilbutano-1,4-diamina (compuesto 1.4e)

El compuesto **1.4e** se sintetizó de acuerdo al procedimiento usando 2-[4-(bencil(metil)amino)butil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (6.2 mmol, 2.0 g) e hidrato de hidrazina (62.0 mmol, 3.1 ml). Rendimiento 73%. LCEM m/z 193.0 $[M+H]^+$.

30

Ejemplo 3: Preparación de diclorhidrato de *N*¹-(2-feniletil)-*N*¹-metiletano-1,2-diamina (compuesto 1.4f)

El compuesto **1.4f** se sintetizó de acuerdo al procedimiento usando 2-[2-(*N*-metil-*N*-(2-feniletil)amino)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (3.06 mmol, 0.94 g) e hidrato de hidrazina

35

(30.60 mmol, 1.5 ml). Rendimiento 67%. LCEM m/z 179.09 $[M+H]^+$.

Paso 6: Preparación del compuesto 1.6

5 A una mezcla de amina *N,N*-disustituida (1 eq) y bromocloroalquilo (1 eq) en 40 ml de DMF se añadió carbonato de potasio (1 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. A continuación, se eliminaron los compuestos inorgánicos por filtración y se eliminó el solvente a presión reducida para dar un residuo oleoso. La purificación por cromatografía en columna (DCM: MeOH(NH₃), 9.8:0.2 (v/v)) se realizó.

10 Ejemplo 1: Preparación de 3-cloropropil-*N*-bencilmetilamina (1.6a)

El compuesto **1.6a** se sintetizó de acuerdo al procedimiento usando *N*-metilbencilamina (33.0 mmol, 4.0 ml) y 1-bromo-3-cloropropano (33.0 mmol, 9.7 ml). Rendimiento: 95%. LCEM m/z 196.0, 198.0 $[M+H]^+$.

15 Paso 7: Preparación del compuesto 1.7

En 5 ml de CH₃CN se añadió una mezcla de amina cloroalquil-*N,N*-disustituida (1 eq) y metilamina 40% (20 eq). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. La solución se eliminó a presión reducida para dar un residuo oleoso. La purificación por cromatografía en columna (DCM: MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó.

20

Ejemplo 1: Preparación de *N*¹-bencil-*N*¹,*N*²-dimetilpropano-1,3-diamina (compuesto 1.7a)

El compuesto **1.7a** se sintetizó de acuerdo al procedimiento usando 3-cloropropil-*N*-bencilmetilamina (10.1 mmol, 2.0 g) y metilamina 40% (202.0 mmol, 15.6 ml). Rendimiento 88%.
25 LCEM m/z 193.0 $[M+H]^+$.

3. Preparación de intermedios derivados de arilo (compuestos 2.1-2.3): Esquema 2

Preparación de *N*-(3-bromopropil)-4-clorobenzamida (compuesto 2.1)

30 A una solución de bromhidrato de 3-bromopropilamina (2.86 mmol, 625 mg) en 10 ml de diclorometano a 0°C se añadió lentamente una solución de cloruro de 4-clorobenzoilo (2.86 mmol, 363 µl) en 5 ml de diclorometano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, la solución se diluyó con diclorometano y se lavó sucesivamente con solución de HCl (2M), solución saturada de NaHCO₃ y solución de NaCl. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto crudo **2.1** se purificó por cromatografía en
35 columna (DCM: ciclohexano, 5:5 (v/v)). Rendimiento: 65%.

Preparación de 4-cloro-*N*-(4-clorofenil)butiramida (compuesto 2.2)

A una solución de 4-cloroanilina (7.8 mmol, 1.0 g) en 15 ml de diclorometano a 0°C se añadió lentamente una solución de cloruro de 4-clorobenzoilo (7.8 mmol, 878 µl) en 5 ml de diclorometano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, la reacción se inactivó con 25 ml de agua y el extracto del producto con 3 x 25 ml de DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar el producto deseado **2.2** con suficiente pureza para usarse sin purificación en el siguiente paso. Rendimiento: 87%.

10

Preparación del compuesto 2.3

A una solución de bencilamina sustituida (6.5 mmol, 1 eq) en AcOEt/H₂O (20 ml/15 ml), se añadió carbonato de potasio (13.1 mmol, 1.8 g, 2 eq) y cloruro de 3-cloropropionilo (7.8 mmol, 753 µl). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución de HCl (2 M) (20 ml), agua (20 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se eliminó a presión reducida. El producto crudo **2.3** se lavó con heptano y se usó en el siguiente paso.

15

Ejemplo 1: Preparación de *N*-(4-clorobencil)-3-cloropropanamida (compuesto 2.3a)

El compuesto **2.3.a** se sintetizó de acuerdo al procedimiento usando 4-clorobencilamina (6.5 mmol, 0.92 g). Rendimiento: 60%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.35-7.30 (m, 2H, H_{aro}); 7.25-7.20 (m, 2H, H_{aro}); 5.94 (br s, 1H, NH); 4.45 (d, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂); 3.84 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂); 2.67 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂).

20

Ejemplo 2: Preparación de *N*-(4-nitrobencil)-3-cloropropanamida (compuesto 2.3b)

El compuesto **2.3.b** se sintetizó de acuerdo al procedimiento usando 4-nitrobencilamina (6.5 mmol, 1.00 g). Rendimiento: 69%. LCEM *m/z* 240.8 [M-H]⁺.

25

Ejemplo 3: Preparación de *N*-(4-cianobencil)-3-cloropropanamida (compuesto 2.3c)

El compuesto **2.3.c** se sintetizó de acuerdo al procedimiento usando 4-cianobencilamina (6.5 mmol, 0.86 g). Rendimiento: 65%. LCEM *m/z* 220.9 [M-H]⁺.

30

Ejemplo 4: Preparación de *N*-(2,4-diclorobencil)-3-cloropropanamida (compuesto 2.3d)

El compuesto **2.3.d** se sintetizó de acuerdo al procedimiento usando 2,4-

35

diclorobencilamina (6.5 mmol, 1.14 g). Rendimiento: 79%. LCEM m/z 263.8, 265.8, 267.9 $[M-H]^-$.

Ejemplo 5: Preparación de *N*-(3-clorobencil)-3-cloropropanamida (compuesto 2.3e)

El compuesto **2.3.e** se sintetizó de acuerdo al procedimiento usando 3-clorobencilamina (6.5 mmol, 0.92 g). Rendimiento: 73%. LCEM m/z 231.9, 233.9, 235.9 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6: Preparación de *N*-(3-Bromobencil)-3-cloropropanamida (compuesto 2.3f)

El compuesto **2.3.f** se sintetizó de acuerdo al procedimiento usando 3-bromobencilamina (6.5 mmol, 1.21 g). Rendimiento: 67%. LCEM m/z 275.8, 277.8, 279.8 $[M+H]^+$.

10

4. Procedimiento general E: Síntesis de los compuestos de la invención: Esquema 3

Procedimiento general E1:

Una solución de alquildiamina *N,N*-disustituida **1.4** (1 eq), y trietilamina (3 eq) en 10 ml de diclorometano se enfrió a 0°C. Una solución de cloruro de benzoilo-sustituido (1 eq) en 5 ml de diclorometano se añadió lentamente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se evaporó a presión reducida. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 3% (20 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La solución se extrajo con diclorometano. La fracción orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un producto oleoso. El residuo se purificó por cromatografía en capa gruesa o cromatografía en columna.

20

Procedimiento general E2:

La reacción se llevó a cabo en atmósfera de nitrógeno. En 10 ml de diclorometano, se añadieron ácido benzoico (1 eq), HOBt (1.2 eq) y HBTu (1.2 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Una solución de alquildiamina *N,N*-disustituida **1.4** (1 eq) y DIEA (15 eq) en diclorometano se añadió a la mezcla de reacción. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, se eliminó el solvente a presión reducida y se añadió diclorometano al residuo. La solución se lavó con una solución de NaHCO₃ (5%) luego solución saturada de NaCl. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa gruesa o cromatografía en columna.

30

Procedimiento general E3:

Una solución de compuesto **2.2** o **2.3** (1 eq) en amina disustituida HNR¹R² (6 eq) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió una cantidad de 5 ml de hexano y el sólido blanco, identificado como clorhidrato de amina disustituida, se filtró. El filtrado se concentró y

35

se purificó por cromatografía en capa gruesa o cromatografía en columna.

Procedimiento general E4:

- Una solución de cloruro de benzoilo sustituido (1 eq) y alquildiamina *N,N*-disustituida **1.4** (1 eq) en MeOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se añadió borohidruro de sodio (1.5 eq) y se agitó durante 3 horas. La mezcla se templó con agua (5 ml) y se evaporó bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa gruesa o cromatografía en columna.

10

EJEMPLO 1

Síntesis de *N*-[3-(bencilmetilamino)propil]-4-propilbenzamida (compuesto 3.1.2)

- El compuesto **3.1.2** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E1 usando diclorhidrato de *N*^t-bencil-*N*^t-metilpropano-1,3-diamina **1.4a** (0.55 mmol, 138 mg), y cloruro de 4-propilbenzoilo (0.55 mmol, 100 mg). La purificación por cromatografía en columna (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 61%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.90 (br s, 1H, NH) ; 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.29-7.20 (m, 5H, H_{aro}); 7.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₃, H₅); 3.55 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂); 3.50 (s, 2H, CH₂); 2.60 (m, 4H, 2 CH₂); 2.23 (s, 3H, CH₃); 1.80 (p, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂); 1.62 (s, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂); 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.2 (CO); 146.1 (C_{aro}); 138.4 (C_{aro}); 132.2 (C_{aro}); 129.3 (C_{aro}); 128.5 (C_{aro}); 128.4 (C_{aro}); 127.2 (C_{aro}); 126.9 (C_{aro}); 63.3 (CH₂); 57.1 (CH₂); 42.1 (CH₃); 40.2 (CH₂); 37.9 (CH₂); 25.5 (CH₂); 24.3 (CH₂); 14.2 (CH₃). LCEM *m/z* 325.0 [M+H]⁺.

20

EJEMPLO 2

- Síntesis de *N*-[3-(bencilmetilamino)propil]-4-butilbenzamida (compuesto 3.1.3)**

- El compuesto **3.1.3** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E1 usando diclorhidrato de *N*^t-bencil-*N*^t-metilpropano-1,3-diamina **1.4a** (0.65 mmol, 163 mg), y cloruro de 4-butilbenzoilo (0.65 mmol, 100 mg). La purificación por cromatografía en columna (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 30%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.97 (br s, 1H, NH) ; 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.29-7.23 (m, 5H, H_{aro}); 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₃, H₅); 3.56 (m, 4H, 2CH₂); 2.64 (m, 4H, 2CH₂); 2.28 (s, 3H, CH₃); 1.83 (p, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂); 1.62 (m, 2H, CH₂); 1.35 (m, 2H, CH₂); 0.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.7 (CO); 146.7 (C_{aro}); 138.0 (C_{aro}); 132.5 (C_{aro}); 129.8 (2 C_{aro}); 128.8 (4 C_{aro}); 127.9 (C_{aro}); 127.3 (2 C_{aro}); 63.5 (CH₂); 57.1 (CH₂); 41.9 (CH₃); 40.3 (CH₂); 35.9 (CH₂); 33.7 (CH₂); 25.7 (CH₂); 22.6 (CH₂); 14.3 (CH₃). LCEM *m/z* 339.0

30

35

[M+H]⁺.

EJEMPLO 3

Síntesis de *N*-[3-(bencilmetilamino)propil]-4-*terc*-butilobenzamida (compuesto 3.1.4)

5

El compuesto **3.1.4** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E1 usando diclorhidrato de *N*^l-bencil-*N*^l-metilpropano-1,3-diamina **1.4a** (0.60 mmol, 150 mg), y cloruro de 4-*terc*butilbenzoilo (0.60 mmol, 100 mg). La purificación por cromatografía en columna (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 27%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.03 (br s, 1H, NH); 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₃, H₅); 7.29-7.24 (m, 5H, H_{aro}); 3.57 (m, 4H, 2CH₂); 2.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂); 2.28 (s, 3H, NCH₃); 1.84 (p, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂); 1.32 (s, 9H, 3CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.1 (CO); 154.4 (C_{aro}); 137.8 (C_{aro}); 131.8 (C_{aro}); 129.5 (2 C_{aro}); 128.4 (2 C_{aro}); 127.4 (C_{aro}); 126.8 (2 C_{aro}); 125.3 (2 C_{aro}); 63.1 (CH₂); 56.9 (CH₂); 41.5 (CH₃); 40.1 (CH₂); 34.8 (C); 31.2 (CH₃); 25.3 (CH₂). LCEM *m/z* 339.0 [M+H]⁺.

15

EJEMPLO 4

Síntesis de *N*-[3-(bencilmetilamino)propil]-4-trifluorometilbenzamida (compuesto 3.1.5)

El compuesto **3.1.5** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E1 usando diclorhidrato de *N*^l-bencil-*N*^l-metilpropano-1,3-diamina **1.4a** (0.48 mmol, 120 mg), y cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo (0.48 mmol, 100 mg). La purificación por cromatografía en columna (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 57%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.50 (br s, 1H, NH); 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₃, H₅); 7.28-7.21 (m, 5H, H_{aro}); 3.63-3.55 (m, 4H, 2 CH₂); 2.68 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂); 2.30 (s, 3H, CH₃); 1.85 (p, *J* = 5.7 Hz, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.8 (CO); 138.0 (C_{aro}); 129.5 (2 C_{aro}); 128.5 (2 C_{aro}); 127.7 (C_{aro}); 127.4 (2 C_{aro}); 125.5 (2 C_{aro}); 125.4 (2 C_{aro}); 62.9 (CH₂); 57.1 (CH₂); 41.3 (CH₃); 40.5 (CH₂); 24.8 (CH₂). LCEM *m/z* 351.0, 352.0 [M+H]⁺.

30

EJEMPLO 5

Síntesis de *N*-[3-(bencilmetilamino)propil]-4-fluorobenzamida (compuesto 3.1.6)

El compuesto **3.1.6** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E2 usando diclorhidrato de *N*^l-bencil-*N*^l-metilpropano-1,3-diamina **1.4a** (0.67 mmol, 170 mg), y ácido 4-fluorobenzoico (0.67 mmol, 90 mg). La purificación por cromatografía en capa gruesa (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 58%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.20 (br s, 1H, NH); 7.66 (m, 2H, H₂, H₆);

35

7.28-7.24 (m, 5H, H_{aro}); 7.00 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H, H₃, H₅); 3.60-3.52 (m, 4H, 2 CH₂); 2.65 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, CH₂); 2.28 (s, 3H, CH₃); 1.83 (p, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.1 (CO); 164.5 (C_{aro}); 137.6 (C_{aro}); 130.8 (C_{aro}); 129.5 (2 C_{aro}); 129.2 (2 C_{aro}); 128.5 (2 C_{aro}); 127.6 (C_{aro}); 115.3 (2 C_{aro}); 63.1 (CH₂); 57.1 (CH₂); 41.4 (CH₃); 40.3 (CH₂); 25.0 (CH₂). LCEM m/z 301.1, 302.1 [M+H]⁺.

EJEMPLO 6

Síntesis de *N*-[3-(bencilmetilamino)propil]-2-clorobenzamida (compuesto 3.1.7)

El compuesto **3.1.7** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E1 usando diclorhidrato de *N*^{*l*}-bencil-*N*^{*l*}-metilpropano-1,3-diamina **1.4a** (0.57 mmol, 143 mg), y cloruro de 2-clorobenzoilo (0.57 mmol, 100 mg). La purificación por cromatografía en columna (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 46%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.52 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, H₆); 7.39-7.25 (m, 4H, NH, H₃, H₄, H₅); 7.17-7.09 (m, 5H, H_{aro}); 3.54 (q, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH₂); 3.49 (s, 2H, CH₂); 2.58 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH₂); 2.21 (s, 3H, NCH₃); 1.83 (p, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.7 (CO); 137.9 (C_{aro}); 136.0 (C_{aro}); 130.8 (C_{aro}); 130.7 (C_{aro}); 130.1 (C_{aro}); 129.5 (C_{aro}); 128.9 (2 C_{aro}); 128.3 (2 C_{aro}); 127.2 (C_{aro}); 126.9 (C_{aro}); 62.6 (CH₂); 56.0 (CH₂); 41.8 (CH₃); 39.7 (CH₂); 25.3 (CH₂). LCEM m/z 317.0, 319.0 [M+H]⁺.

EJEMPLO 7

Síntesis de *N*-[3-(bencilmetilamino)propil]-3-clorobenzamida (compuesto 3.1.8)

El compuesto **3.1.8** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E1 usando diclorhidrato de *N*^{*l*}-bencil-*N*^{*l*}-metilpropano-1,3-diamina **1.4a** (0.57 mmol, 143 mg), y cloruro de 3-clorobenzoilo (0.57 mmol, 100 mg). La purificación por cromatografía en columna (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 8%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.22 (br s, 1H, NH); 7.78 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H, H₂); 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H₆); 7.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H₄); 7.52 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H₅); 7.32-7.22 (m, 5H, H_{aro}); 3.58-3.51 (m, 4H, 2CH₂); 2.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH₂); 2.30 (s, 3H, CH₃); 1.84 (p, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.8 (CO); 136.5 (C_{aro}); 134.6 (C_{aro}); 131.2 (C_{aro}); 129.7 (C_{aro}); 129.4 (2 C_{aro}); 128.5 (2 C_{aro}); 127.7 (2 C_{aro}); 127.5 (C_{aro}); 125.0 (C_{aro}); 63.1 (CH₂); 56.7 (CH₂); 41.6 (CH₃); 40.4 (CH₂); 24.8 (CH₂). LCEM m/z 317.0, 319.0 [M+H]⁺.

EJEMPLO 8**Síntesis de *N*-[3-(2-(*N*-metilbencil)amino)etil]-4-clorobenzamida (compuesto 3.1.9)**

El compuesto **3.1.9** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E1 usando diclorhidrato de *N*^l-bencil-*N*^l-metiletano-1,2-diamina **1.4d** (0.57 mmol, 135 mg), y cloruro de 4-clorobenzoilo (0.57 mmol, 100 mg). La purificación por cromatografía en columna (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 20%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₃, H₅); 7.23-7.33 (m, 5H, H_{aro}); 6.78 (br s, 1H, NH); 3.56 (s, 2H, CH₂); 3.51 (q, *J* = 5.2 Hz, 2H, CH₂); 2.62 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂); 2.31 (s, 3H, NCH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.4 (CO); 138.6 (C_{aro}); 137.5 (C_{aro}); 133.1 (C_{aro}); 129.4 (2 C_{aro}); 129.1 (2 C_{aro}); 128.9 (2 C_{aro}); 128.7 (2 C_{aro}); 127.4 (C_{aro}); 62.3 (CH₂); 54.9 (CH₂); 42.1 (CH₃); 37.1 (CH₂). LCEM *m/z* 303.0, 305.0 [M+H]⁺.

EJEMPLO 9**Síntesis de *N*-[3-(bencilmetilamino)propil]-4-clorobenzamida (compuesto 3.1.10)**

El compuesto **3.1.10** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E1 usando diclorhidrato de *N*^l-bencil-*N*^l-metilpropano-1,3-diamina **1.4a** (0.57 mmol, 143 mg), y cloruro de 4-clorobenzoilo (0.57 mmol, 100 mg). La purificación por cromatografía en columna (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 55%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.25 (br s, 1H, NH); 7.60 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.33-7.21 (m, 7H, H₃, H₅, H_{aro}); 3.62-3.51 (m, 4H, 2CH₂); 2.65 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H, CH₂); 2.27 (s, 3H, NCH₃); 1.83 (p, *J* = 5.5 Hz, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.0 (CO); 137.8 (C_{aro}); 137.3 (C_{aro}); 133.1 (C_{aro}); 129.4 (2 C_{aro}); 128.6 (2 C_{aro}); 128.5 (2 C_{aro}); 128.4 (2 C_{aro}); 127.5 (C_{aro}); 63.2 (CH₂); 57.2 (CH₂); 41.5 (CH₃); 40.5 (CH₂); 25.0 (CH₂). LCEM *m/z* 316.9, 318.9 [M+H]⁺.

EJEMPLO 10**Síntesis de *N*-[4-(bencilmetilamino)butilo]-4-clorobenzamida (compuesto 3.1.11)**

El compuesto **3.1.11** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E1 usando diclorhidrato de *N*^l-bencil-*N*^l-metilbutano-1,4-diamina **1.4e** (0.57 mmol, 151 mg), y cloruro de 4-clorobenzoilo (0.57 mmol, 100 mg). La purificación por cromatografía en columna (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 25%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.60 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.41 (br s, 1H, NH); 7.33-7.26 (m, 7H, H₃, H₅, H_{aro}); 3.53 (s, 2H, CH₂); 3.45 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂); 2.45 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂); 2.17 (s, 3H, NCH₃); 1.73-1.62 (m, 4H, 2CH₂). ¹³C RMN (75 MHz,

CDCl₃) δ: 166.6 (CO); 137.7 (C_{aro}); 137.3 (C_{aro}); 133.3 (C_{aro}); 129.3 (2 C_{aro}); 128.6 (2 C_{aro}); 128.5 (2 C_{aro}); 128.4 (2 C_{aro}); 127.4 (C_{aro}); 61.8 (CH₂); 56.7 (CH₂); 42.1 (CH₃); 39.9 (CH₂); 27.1 (CH₂); 24.8 (CH₂). LCEM *m/z* 331.0, 333.0 [M+H]⁺.

5

EJEMPLO 11

Síntesis de *N*-[3-(*N*-metil-2-feniletilamino)propil]-4-clorobenzamida (compuesto 3.1.12)

El compuesto **3.1.12** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E1 usando diclorhidrato de *N*¹-bencil-*N*¹-(2-feniletil)propano-1,3-diamina **1.4b** (0.57 mmol, 151 mg), y cloruro de 4-clorobenzoilo (0.57 mmol, 100 mg). La purificación por cromatografía en columna (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 69%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.25 (br s, 1H, NH); 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₃, H₅); 7.26-7.12 (m, 5H, H_{aro}); 3.53 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂); 2.82 (m, 2H, CH₂); 2.75 (m, 2H, CH₂); 2.66 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂); 2.35 (s, 3H, NCH₃); 1.80 (p, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.9 (CO); 139.5 (C_{aro}); 137.2 (C_{aro}); 133.1 (C_{aro}); 128.6 (4 C_{aro}); 128.5 (2 C_{aro}); 128.3 (2 C_{aro}); 126.3 (C_{aro}); 59.6 (CH₂); 57.1 (CH₂); 41.7 (CH₃); 40.4 (CH₂); 33.3 (CH₂); 24.3 (CH₂). LCEM *m/z* 331.0, 333.0 [M+H]⁺.

15

EJEMPLO 12

Síntesis de *N*-[3-(isoindolin-2-il)metilamino]propil]-4-clorobenzamida (compuesto 3.1.15)

20

El compuesto **3.1.15** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E1 usando diclorhidrato de 3-(isoindolin-2-il)propano-1-amina **1.4c** (0.57 mmol, 140 mg), y cloruro de 4-clorobenzoilo (0.57 mmol, 100 mg). La purificación por cromatografía en columna (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 36%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 9.00 (br s, 1H, NH); 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.31-7.21 (m, 4H, H_{aro}); 7.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₃, H₅); 4.02 (s, 4H, 2CH₂); 3.63 (q, *J* = 5.0 Hz, 2H, CH₂); 3.05 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂); 1.89 (p, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.6 (CO); 139.2 (2 C_{aro}); 137.1 (C_{aro}); 132.6 (C_{aro}); 128.4 (2 C_{aro}); 128.2 (2 C_{aro}); 127.2 (2 C_{aro}); 122.4 (2 C_{aro}); 58.6 (2 CH₂); 55.3 (CH₂); 40.8 (CH₂); 25.9 (CH₂). LCEM *m/z* 315.0, 317.0 [M+H]⁺.

30

EJEMPLO 13

Síntesis de *N*-[3-(bencilmetilamino)propil]-2-bromobenzamida (compuesto 3.1.20)

35

El compuesto **3.1.20** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E1 usando

diclorhidrato de *N*¹-bencil-*N*²-metilpropano-1,3-diamina **1.4a** (0.45 mmol, 113 mg), y cloruro de 2-bromobenzoilo (0.45 mmol, 100 mg). La purificación por cromatografía en columna (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 52%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.56 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, H₆); 7.47 (br s, 1H, NH); 7.37 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₃); 7.31 (td, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, H_{aro}); 7.24 (td, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{aro}); 7.16-7.07 (m, 5H, H_{aro}); 3.52 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂); 3.48 (s, 2H, CH₂); 2.57 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂); 2.19 (s, 3H, NCH₃); 1.80 (p, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.8 (CO); 138.6 (C_{aro}); 138.0 (C_{aro}); 133.2 (C_{aro}); 130.8 (C_{aro}); 129.0 (2 C_{aro}); 128.9 (2 C_{aro}); 128.3 (C_{aro}); 127.4 (C_{aro}); 127.1 (C_{aro}); 119.5 (C_{aro}); 62.6 (CH₂); 56.1 (CH₂); 41.8 (CH₃); 39.6 (CH₂); 25.3 (CH₂). LCEM *m/z* 361.0, 363.0 [M+H]⁺.

EJEMPLO 14

Síntesis de *N*-[3-(bencilmetilamino)propil]-3-bromobenzamida (compuesto 3.1.21)

El compuesto **3.1.21** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E1 usando diclorhidrato de *N*¹-bencil-*N*²-metilpropano-1,3-diamina **1.4a** (0.45 mmol, 113 mg), y cloruro de 3-bromobenzoilo (0.45 mmol, 100 mg). La purificación por cromatografía en columna (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 53%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.27 (br s, 1H, NH); 7.82 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H, H₂); 7.55 (m, 1H, H₅); 7.28-7.17 (m, 7H, H₄, H₆, H_{aro}); 3.55 (m, 4H, 2CH₂); 2.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂); 2.30 (s, 3H, NCH₃); 1.83 (p, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.7 (CO); 137.6 (C_{aro}); 136.7 (C_{aro}); 134.0 (C_{aro}); 130.3 (C_{aro}); 129.9 (C_{aro}); 129.4 (2 C_{aro}); 128.5 (2 C_{aro}); 127.6 (C_{aro}); 125.4 (C_{aro}); 122.6 (C_{aro}); 63.1 (CH₂); 56.8 (CH₂); 41.8 (CH₃); 40.4 (CH₂); 24.9 (CH₂). LCEM *m/z* 361.0, 363.0 [M+H]⁺.

EJEMPLO 15

Síntesis de *N*-[3-(bencilmetilamino)propil]-4-bromobenzamida (compuesto 3.1.22)

El compuesto **3.1.22** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E2 usando diclorhidrato de *N*¹-bencil-*N*²-metilpropano-1,3-diamina **1.4a** (0.65 mmol, 164 mg), y ácido 4-fluorobenzoico (0.65 mmol, 130 mg). La purificación por cromatografía en capa gruesa (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 67%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ : 8.29 (br s, 1H, NH); 7.54 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.46 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H₃, H₅); 7.33-7.20 (m, 5H, H_{aro}); 3.65-3.47 (m, 4H, 2 CH₂); 2.66 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂); 2.29 (s, 3H, CH₃); 1.84 (p, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.2 (CO); 137.5 (C_{aro}); 133.5 (C_{aro}); 131.6 (2 C_{aro}); 129.5 (2 C_{aro}); 128.6 (2 C_{aro}); 128.5 (2 C_{aro}); 127.7 (C_{aro}); 125.7 (C_{aro}); 63.0 (CH₂); 57.0 (CH₂); 41.4 (CH₃);

40.3 (CH₂); 24.9 (CH₂). LCEM m/z 360.9, 362.9 [M+H]⁺.

EJEMPLO 16

Síntesis de *N*-[3-(bencilmetilamino)propil]-2,3-diclorobenzamida (compuesto 3.1.23)

5

El compuesto **3.1.23** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E1 usando diclorhidrato de *N*^l-bencil-*N*^l-metilpropano-1,3-diamina **1.4a** (0.48 mmol, 120 mg), y cloruro de 2,3-diclorobenzoilo (0.48 mmol, 100 mg). La purificación por cromatografía en columna (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 66%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.58 (br s, 1H, NH); 7.51 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, H₆); 7.32 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, H₄); 7.25 (m, 1H, H₅); 7.17-7.07 (m, 5H, H_{aro}); 3.55 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH₂); 3.48 (s, 2H, CH₂); 2.58 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, CH₂); 2.21 (s, 3H, NCH₃); 1.82 (p, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.2 (CO); 138.6 (C_{aro}); 137.8 (C_{aro}); 133.7 (C_{aro}); 131.3 (C_{aro}); 128.9 (C_{aro}); 128.3 (2 C_{aro}); 127.6 (2 C_{aro}); 127.5 (C_{aro}); 127.3 (C_{aro}); 127.0 (C_{aro}); 62.7 (CH₂); 56.0 (CH₂); 41.8 (CH₃); 39.7 (CH₂); 25.1 (CH₂). LCEM m/z 351.0, 353.0 [M+H]⁺.

15

EJEMPLO 17

Síntesis de *N*-[3-(bencilmetilamino)propil]-2,4-diclorobenzamida (compuesto 3.1.24)

20

El compuesto **3.1.24** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E1 usando diclorhidrato de *N*^l-bencil-*N*^l-metilpropano-1,3-diamina **1.4a** (0.48 mmol, 120 mg), y cloruro de 2,4-diclorobenzoilo (0.48 mmol, 100 mg). La purificación por cromatografía en columna (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 41%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.70 (br s, 1H, NH); 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H₆); 7.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H₃); 7.26 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H, H₅); 7.19-7.07 (m, 5H, H_{aro}); 3.53 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH₂); 3.47 (s, 2H, CH₂); 2.56 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH₂); 2.20 (s, 3H, NCH₃); 1.81 (p, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.7 (CO); 137.9 (C_{aro}); 136.1 (C_{aro}); 134.5 (C_{aro}); 131.6 (C_{aro}); 130.5 (C_{aro}); 129.9 (C_{aro}); 128.9 (2 C_{aro}); 128.3 (2 C_{aro}); 127.3 (C_{aro}); 127.2 (C_{aro}); 62.6 (CH₂); 56.2 (CH₂); 41.8 (CH₃); 39.9 (CH₂); 25.1 (CH₂). LCEM m/z 351.0, 353.0 [M+H]⁺.

25

30

EJEMPLO 18

Síntesis de *N*-[3-(bencilmetilamino)propil]-3,4-diclorobenzamida (compuesto 3.1.25)

El compuesto **3.1.25** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E2 usando diclorhidrato de *N*^l-bencil-*N*^l-metilpropano-1,3-diamina **1.4a** (0.78 mmol, 197 mg), y ácido 3,4-

35

diclorobenzoico (0.78 mmol, 150 mg). La purificación por cromatografía en capa gruesa (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 31%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.44 (br s, 1H, NH) ; 7.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₂); 7.47 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₆); 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₅); 7.31-7.22 (m, 5H, H_{aro}); 3.60 (s, 2H, CH₂); 3.56 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂); 2.68 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂); 2.33 (s, 3H, CH₃); 1.86 (p, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 164.9 (CO); 135.4 (C_{aro}); 134.5 (C_{aro}); 132.9 (C_{aro}); 130.4 (2 C_{aro}); 129.5 (2 C_{aro}); 129.3 (C_{aro}); 128.6 (2 C_{aro}); 127.8 (C_{aro}); 126.1 (C_{aro}); 62.8 (CH₂); 56.7 (CH₂); 41.4 (CH₃); 40.3 (CH₂); 24.7 (CH₂). LCEM *m/z* 350.9, 352.9 [M+H]⁺.

10

EJEMPLO 19

Síntesis de *N*-[3-(bencilmetilamino)propil]-3,5-diclorobenzamida (compuesto 3.1.26)

El compuesto **3.1.26** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E2 usando diclorhidrato de *N*^l-bencil-*N*^l-metilpropano-1,3-diamina **1.4a** (0.78 mmol, 197 mg), y ácido 3,5-diclorobenzoico (0.78 mmol, 150 mg). La purificación por cromatografía en capa gruesa (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 34%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.42 (br s, 1H, NH) ; 7.55 (m, 2H, H₂, H₆); 7.44 (m, 1H, H₄); 7.28-7.20 (m, 5H, H_{aro}); 3.57-3.51 (m, 4H, 2 CH₂); 2.63 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂); 2.32 (s, 3H, CH₃); 1.82 (p, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 164.6 (CO); 137.7 (C_{aro}); 137.5 (C_{aro}); 135.3 (C_{aro}); 130.9 (2 C_{aro}); 129.3 (2 C_{aro}); 128.5 (2 C_{aro}); 127.6 (C_{aro}); 125.7 (2 C_{aro}); 63.0 (CH₂); 56.7 (CH₂); 41.8 (CH₃); 40.7 (CH₂); 24.8 (CH₂). LCEM *m/z* 351.0, 353.0 [M+H]⁺.

20

EJEMPLO 20

Síntesis de *N*-[3-(bencilmetilamino)propil]-4-bromo-2-fluorobenzamida (compuesto 3.1.27)

25

El compuesto **3.1.27** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E1 usando diclorhidrato de *N*^l-bencil-*N*^l-metilpropano-1,3-diamina **1.4a** (0.42 mmol, 105 mg), y cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzoilo (0.42 mmol, 100 mg). La purificación por cromatografía en columna (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 22%. ¹H RMN (300 MHz, MeOD), δ: 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H₆); 7.50 (m, 1H, H_{aro}); 7.44 (m, 1H, H_{aro}); 7.22-7.34 (m, 5H, H_{aro}); 3.59 (s, 2H, CH₂); 3.43 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂); 2.56 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂); 2.28 (s, 3H, CH₃); 1.85 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 162.5 (CO); 132.9 (C_{aro}); 129.5 (C_{aro}); 128.7 (C_{aro}); 128.4 (2 C_{aro}); 128.1 (2 C_{aro}); 125.1 (C_{aro}); 119.8 (C_{aro}); 119.4 (C_{aro}); 62.4 (CH₂); 55.3 (CH₂); 41.4 (CH₃); 29.7 (CH₂); 25.4 (CH₂). LCEM *m/z* 379.0, 381.0 [M+H]⁺.

35

EJEMPLO 21**Síntesis de *N*-[3-(bencilmetilamino)propil]-3-metoxibenzamida (compuesto 3.1.28)**

5 El compuesto **3.1.28** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E1 usando diclorhidrato de *N*^l-bencil-*N*^l-metilpropano-1,3-diamina **1.4a** (0.59 mmol, 148 mg), y cloruro de 3-metoxibenzoilo (0.59 mmol, 100 mg). La purificación por cromatografía en columna (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 35%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.10 (br s, 1H, NH); 7.35 (m, 1H, H₂); 7.28-7.14 (m, 7H, H₅, H₆, H_{aro}); 7.11 (m, 1H, H₄); 3.78 (s, 3H, OCH₃);
 10 3.55 (m, 4H, 2CH₂); 2.63 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂); 2.28 (s, 3H, NCH₃); 1.83 (p, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.3 (CO); 159.7 (C_{aro}); 137.6 (C_{aro}); 136.2 (C_{aro}); 129.4 (3 C_{aro}); 128.4 (2 C_{aro}); 127.4 (C_{aro}); 118.8 (C_{aro}); 117.6 (C_{aro}); 112.1 (C_{aro}); 63.0 (CH₂); 56.8 (CH₂); 55.3 (OCH₃); 41.5 (NCH₃); 40.2 (CH₂); 25.2 (CH₂). LCEM *m/z* 313.0 [M+H]⁺.

15

EJEMPLO 22**Síntesis de *N*-[3-(bencilmetilamino)propil]-4-metoxibenzamida (compuesto 3.1.29)**

El compuesto **3.1.29** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E2 usando diclorhidrato de *N*^l-bencil-*N*^l-metilpropano-1,3-diamina **1.4a** (0.98 mmol, 247 mg), y ácido 4-metoxibenzoico (0.98 mmol, 150 mg). La purificación por cromatografía en capa gruesa (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 73%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.97 (br s, 1H, NH); 7.67 (m, 2H, H₂, H₆); 7.32-7.24 (m, 5H, H_{aro}); 6.84 (m, 2H, H₃, H₅); 3.84 (s, 3H, OCH₃);
 20 3.60-3.52 (m, 4H, 2 CH₂); 2.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂); 2.29 (s, 3H, CH₃); 1.85 (p, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.9 (CO); 162.0 (C_{aro}); 137.2 (C_{aro}); 129.6 (2 C_{aro}); 128.8 (2 C_{aro}); 128.5 (2 C_{aro}); 127.7 (C_{aro}); 125.0 (C_{aro}); 113.6 (2 C_{aro}); 62.9 (CH₂); 56.7 (CH₂); 55.4 (OCH₃);
 25 41.4 (CH₃); 39.9 (CH₂); 25.3 (CH₂). LCEM *m/z* 313.1 [M+H]⁺.

25

EJEMPLO 23**Síntesis de *N*-[3-(bencilmetilamino)propil]-3-dimetilaminobenzamida (compuesto**

30

3.1.30)

El compuesto **3.1.30** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E1 usando diclorhidrato de *N*^l-bencil-*N*^l-metilpropano-1,3-diamina **1.4a** (0.55 mmol, 138 mg), y cloruro de 3-dimetilaminobenzoilo (0.55 mmol, 100 mg). La purificación por cromatografía en columna (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 11%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.90 (br s,

35

1H, NH); 7.28-7.24 (m, 5H, H_{aro}); 7.22-7.19 (m, 2H, H₂, H₅); 6.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₆); 6.82 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, H₄); 3.62-3.51 (m, 4H, 2 CH₂); 2.95 (s, 6H, 2 CH₃); 2.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂); 2.31 (s, 3H, CH₃); 1.85 (p, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 162.4 (CO); 138.5 (C_{aro}); 133.1 (2 C_{aro}); 129.0 (2 C_{aro}); 128.2 (2 C_{aro}); 128.0 (2 C_{aro}); 127.1 (C_{aro}); 119.7 (C_{aro}); 119.4 (C_{aro}); 63.0 (CH₂); 55.9 (CH₂); 50.9 (CH₂); 41.9 (3 CH₃); 39.9 (CH₂); 25.6 (CH₂). LCEM *m/z* 326.0 [M+H]⁺.

EJEMPLO 24

Síntesis de *N*-[3-(bencilmetilamino)propil]-4-cianobenzamida (compuesto 3.1.31)

10

El compuesto **3.1.31** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E1 usando diclorhidrato de *N*¹-bencil-*N*¹-metilpropano-1,3-diamina **1.4a** (0.60 mmol, 150 mg), y cloruro de 4-cianobenzoilo (0.60 mmol, 100 mg). La purificación por cromatografía en columna (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 7%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.61 (br s, 1H, NH); 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₃, H₅); 7.30-7.20 (m, 5H, H_{aro}); 3.62 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂); 3.55 (s, 2H, CH₂); 2.69 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂); 2.27 (s, 3H, CH₃); 1.84 (p, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.3 (CO); 138.4 (C_{aro}); 136.8 (C_{aro}); 132.2 (2 C_{aro}); 129.6 (2 C_{aro}); 128.6 (2 C_{aro}); 127.7 (2 C_{aro}); 118.2 (C_{aro}); 114.6 (C_{aro}); 63.3 (CH₂); 57.6 (CH₂); 41.5 (CH₃); 40.9 (CH₂); 25.1 (CH₂). LCEM *m/z* 308.0 [M+H]⁺.

20

EJEMPLO 25

Síntesis de *N*-[3-(bencilmetilamino)propil]-4-nitrobenzamida (compuesto 3.1.32)

El compuesto **3.1.32** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E1 usando diclorhidrato de *N*¹-bencil-*N*¹-metilpropano-1,3-diamina **1.4a** (0.53 mmol, 133 mg), y cloruro de 4-nitrobenzoilo (0.53 mmol, 100 mg). La purificación por cromatografía en columna (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 50%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.68 (br s, 1H, NH); 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₃, H₅); 7.32-7.22 (m, 5H, H_{aro}); 3.65-3.56 (m, 4H, 2CH₂); 2.72 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, CH₂); 2.32 (s, 3H, NCH₃); 1.88 (p, *J* = 5.7 Hz, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.7 (CO); 149.3 (C_{aro}); 140.1 (C_{aro}); 137.1 (C_{aro}); 129.6 (2 C_{aro}); 128.6 (2 C_{aro}); 128.1 (2 C_{aro}); 127.8 (C_{aro}); 123.6 (2 C_{aro}); 63.5 (CH₂); 57.6 (CH₂); 41.7 (CH₃); 41.1 (CH₂); 25.0 (CH₂). LCEM *m/z* 328.0 [M+H]⁺.

30

EJEMPLO 26**Síntesis de *N*-[3-(bencilmetilamino)propil]-4-clorobencensulfonamida (compuesto 3.2a)**

El compuesto **3.2a** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E1 usando diclorhidrato de *N*¹-bencil-*N*²-metilpropano-1,3-diamina **1.4a** (0.47 mmol, 118 mg), y cloruro de 4-clorobenzo sulfonamida (0.47 mmol, 100 mg). La purificación por cromatografía en columna (éter de petróleo:DCM:MeOH(NH₃), 5:4:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 60%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.47(d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H₃, H₅); 7.36-7.22 (m, 5H, H_{aro}); 3.46 (s, 2H, CH₂); 3.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂); 2.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂); 2.18 (s, 3H, CH₃); 1.67 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 138.8 (C_{aro}); 138.7 (C_{aro}); 137.9 (C_{aro}); 129.3 (2 C_{aro}); 129.0 (2 C_{aro}); 128.6 (2 C_{aro}); 128.5 (2 C_{aro}); 127.4 (C_{aro}); 62.8 (CH₂); 56.8 (CH₂); 44.0 (CH₃); 41.9 (CH₂); 24.7 (CH₂). LCEM *m/z* 353.0, 355.0 [M+H]⁺.

EJEMPLO 27**Síntesis de 4-(bencilmetilamino)-*N*-(4-clorofenil)butanamida (compuesto 3.3a)**

El compuesto **3.3a** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E3 usando 4-cloro-*N*-(4-clorofenil)butiramida **2.2** (1.29 mmol, 300 mg) y *N*-bencilmetilamina (7.75 mmol, 1 ml). La purificación por cromatografía de capa gruesa (ciclohexano: acetato de etilo: MeOH(NH₃), 4.5:4.5:1 (v/v)) se realizó. Rendimiento: 70%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), 9.63 (br s, 1H, NH); 7.45 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.34-7.27 (m, 5H, H_{aro}); 7.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H₃, H₅); 3.69 (s, 2H, CH₂); 2.62 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂); 2.51 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂); 2.35 (s, 3H, CH₃); 1.96 (p, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 171.4 (CO); 137.2 (C_{aro}); 135.9 (C_{aro}); 129.7 (2 C_{aro}); 128.8 (2 C_{aro}); 128.7 (2 C_{aro}); 128.5 (2 C_{aro}); 128.0 (C_{aro}); 120.8 (C_{aro}); 62.2 (CH₂); 56.5 (CH₂); 41.4 (CH₃); 36.2 (CH₂); 22.2 (CH₂). LCEM *m/z* 317.2, 319.2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 28**Síntesis de *N*-(4-clorobencil)-3-(bencilmetilamino)propanamida (compuesto 3.4a)**

El compuesto **3.4a** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E3 usando *N*-(4-clorobencil)-3-cloropropanamida **2.3** (0.21 mmol, 50 mg) y *N*-bencilmetilamina (1.29 mmol, 166 µl). La purificación por cromatografía de capa gruesa (ciclohexano: acetato de etilo: MeOH(NH₃), 4.5:4.5:1 (v/v)). Rendimiento: 67%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.65 (br s, 1H, NH); 7.34-7.19 (m, 7H, H₂, H₆, H_{aro}); 7.09 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, H₃, H₅); 4.38 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂); 3.57 (s, 2H, CH₂); 2.79 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂); 2.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂); 2.25 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75

MHz, CDCl₃) δ: 171.9 (CO); 137.2 (C_{aro}); 133.1 (C_{aro}); 129.3 (2 C_{aro}); 129.2 (3 C_{aro}); 128.8 (2 C_{aro}); 128.6 (2 C_{aro}); 127.9 (C_{aro}); 62.0 (CH₂); 53.0 (CH₂); 42.6 (CH₂); 40.7 (CH₃); 32.4 (CH₂). LCEM *m/z* 316.9, 318.9 [M+H]⁺.

5

EJEMPLO 29

Síntesis de *N*-(4-clorobencil)-3-(bencilmetilamino)propanamina (compuesto 3.5a)

El compuesto **3.5a** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E4 usando 4-clorobenzaldehído comercial (0.55 mmol, 77 mg) y *N*^l-bencil-*N*^l-metilpropano-1,3-diamina **1.4a** (0.55 mmol, 100 mg). La purificación por cromatografía en capa gruesa (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)). Rendimiento: 35%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.80 (br s, 1H, NH); 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₃, H₅); 7.30-7.26 (m, 3H, H_{aro}); 7.13 (m, 2H, H_{aro}); 4.00 (s, 2H, CH₂); 3.53 (s, 2H, CH₂); 2.94 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂); 2.60 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂); 2.27 (s, 3H, CH₃); 2.02 (p, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 136.5 (C_{aro}); 135.3 (C_{aro}); 131.2 (2 C_{aro}); 130.3 (C_{aro}); 129.4 (2 C_{aro}); 129.3 (2 C_{aro}); 128.6 (2 C_{aro}); 127.8 (C_{aro}); 62.2 (CH₂); 55.4 (CH₂); 50.9 (CH₂); 47.3 (CH₂); 41.5 (CH₃); 22.6 (CH₂). LCEM *m/z* 303.0, 305.0 [M+H]⁺.

15

EJEMPLO 30

Síntesis de *N*-(2-(bencil(metil)amino)etil)-3-clorobenzamida (compuesto 3.1.33)

20

El compuesto **3.1.33** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E3 usando *N*-(2-aminoetil)benzamida (0.91 mmol, 150 mg) y cloruro de 3-clorobenzoilo (0.91 mmol, 117 μl). La purificación por cromatografía en capa gruesa (DCM: MeOH(NH₃), 9.1:1 (v/v)). Rendimiento 35%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.26 (s, 3H), 2.56 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz), 3.56 (q, 2H, *J* = 5.0 Hz, *J* = 7.5 Hz), 3.60 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.31 (m, 5 H), 7.35 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, *J* = 7.5 Hz), 7.74 (m, 1H), 7.56 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.93 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 44.1, 57.6, 57.9, 64.9, 127.1, 127.8, 128.6, 128.2, 129.7, 130.0, 132.2, 134.4, 135.6, 138.6, 167.3 LCEM *m/z* 302.1; 303.1 [M+H]⁺.

25

EJEMPLO 31

Síntesis de *N*-(2-(bencil(metil)amino)etil)-2,4-diclorobenzamida (compuesto 3.1.34)

30

El compuesto **3.1.34** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E3 usando *N*-(2-aminoetil)benzamida (0.91 mmol, 150 mg) y cloruro de 2,4-diclorobenzoilo (0.91 mmol, 107 μl). La purificación por cromatografía en capa gruesa (DCM: MeOH(NH₃), 9.1:1 (v/v)). Rendimiento 35%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.26 (s, 3H), 2.56 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz), 3.56 (q, 2H, *J* = 5.0 Hz, *J* = 7.5 Hz),

35

3.60 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.31 (m, 5 H), 7.35 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 7.74 (m, 1H), 7.56 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.93(m, 2H) ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 44.1, 57.6, 57.9, 64.9, 127.1, 127.8, 128.6, 128.2, 129.7, 130.0, 132.2, 134.4, 135.6, 138.6, 167.3 LCEM m/z 302.1; 303.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

EJEMPLO 32

Síntesis de *N*-(2-(bencil(metil)amino)etil)-4-cianobenzamida (compuesto 3.1.36)

El compuesto **3.1.36** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E3 usando *N*-(2-aminoetil)benzamida (0.91 mmol, 150 mg) y cloruro de 4-cianobenzolilo (0.91 mmol, 150 mg). La purificación por cromatografía en capa gruesa (DCM: $\text{MeOH}(\text{NH}_3)$, 9.1:1 (v/v)). Rendimiento 33%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.34 (s, 3H), 2.65 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 3.55 (q, 2H, $J = 5.1$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 3.59 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.35 (m, 5 H), 7.52 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz), 8.29 (d, 2H, $J = 9\text{Hz}$) ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 43.9, 57.5, 58.0, 64.7, 115.7, 118.0, 126.9, 128.0, 128.5, 131.7, 139.1, 167.9 LCEM m/z 294.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

EJEMPLO 33

Síntesis de *N*-(2-(bencil(metil)amino)etil)-4-nitrobenzamida (compuesto 3.1.37)

El compuesto **3.1.37** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E3 usando *N*-(2-aminoetil)benzamida (0.91 mmol, 150 mg) y cloruro de 4-nitrobenzoilo (0.91 mmol, 110 mg). La purificación por cromatografía en capa gruesa (DCM: $\text{MeOH}(\text{NH}_3)$, 9.1:1 (v/v)). Rendimiento 52%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.34 (s, 3H), 2.65 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 3.55 (q, 2H, $J = 5.1$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 3.59 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.35 (m, 5 H), 7.52 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz), 8.29 (d, 2H, $J = 9\text{Hz}$) ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 43.9, 57.5, 58.0, 64.7, 115.7, 118.0, 126.9, 128.0, 128.5, 131.7, 139.1, 167.9 LCEM m/z 294.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

EJEMPLO 34

Síntesis de *N*-(4-Nitrobencil)-3-(bencilmetilamino)propanamida (compuesto 3.4b)

El compuesto **3.4b** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E3 usando *N*-(4-clorobencil)-3-cloropropanamida **2.3b** (0.41 mmol, 100 mg) y *N*-bencilmetilamina (4.1 mmol, 531 μl). La purificación por cromatografía en capa gruesa (DCM: $\text{MeOH}(\text{NH}_3)$, 9.7:0.3 (v/v)). Rendimiento: 37%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.00 (br s, 1H, NH); 8.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{aro}); 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{aro}); 7.20 (m, 3H, H_{aro}); 7.10 (m, 2H, H_{aro}); 4.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2); 3.50 (s, 2H, CH_2); 2.70 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2); 2.50 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2); 2.25 (s, 3H, CH_3). ^{13}C

35

RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 172.6 (CO); 146.5 (C_{aro}); 146.2 (C_{aro}); 137.3 (C_{aro}); 129.1 (C_{aro}); 128.5 (C_{aro}); 128.1 (C_{aro}); 127.6 (C_{aro}); 123.8 (C_{aro}); 62.2 (CH₂); 52.8 (CH₂); 42.3 (CH₃); 41.1 (CH₂); 32.5 (CH₂); 29.7 (CH₂). LCEM m/z 328.9 [M+H]⁺.

5

EJEMPLO 35

Síntesis de *N*-(4-Cianobencil)-3-(bencilmetilamino)propanamida (compuesto 3.4c)

El compuesto **3.4c** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E3 usando *N*-(4-clorobencil)-3-cloropropanamida **2.3c** (0.44 mmol, 100 mg) y *N*-bencilmetilamina (4.4 mmol, 579 μ l). La purificación por cromatografía en capa gruesa (DCM: MeOH(NH₃), 9.7:0.3 (v/v)). Rendimiento: 80%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.90 (br s, 1H, NH); 7.58 (d, J = 6.3 Hz, 2H, H_{aro}); 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_{aro}); 7.21 (m, 3H, H_{aro}); 7.07 (m, 2H, H_{aro}); 4.43 (d, J = 5.9 Hz, 2H, CH₂); 3.48 (s, 2H, CH₂); 2.68 (t, J = 5.6 Hz, 2H, CH₂); 2.47 (t, J = 5.5 Hz, 2H, CH₂); 2.21 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 172.7 (CO); 144.4 (C_{aro}); 137.5 (C_{aro}); 132.4 (C_{aro}); 129.0 (C_{aro}); 128.5 (C_{aro}); 128.1 (C_{aro}); 127.5 (C_{aro}); 118.8 (C_{aro}); 110.9 (C_{aro}); 62.2 (CH₂); 52.9 (CH₂); 42.5 (CH₃); 41.1 (CH₂); 32.6 (CH₂). LCEM m/z 308.0 [M+H]⁺.

15

EJEMPLO 36

Síntesis de *N*-(2,4-Diclorobencil)-3-(bencilmetilamino)propanamida (compuesto 3.4d)

20

El compuesto **3.4d** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E3 usando *N*-(4-clorobencil)-3-cloropropanamida **2.3d** (0.37 mmol, 100 mg) y *N*-bencilmetilamina (3.7 mmol, 483 μ l). La purificación por cromatografía en capa gruesa (DCM: MeOH(NH₃), 9.7:0.3 (v/v)). Rendimiento: 80%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.90 (br s, 1H, NH); 7.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_{aro}); 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_{aro}); 7.27-7.15 (m, 4H, H_{aro}); 7.10 (m, 2H, H_{aro}); 4.45 (d, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂); 3.50 (s, 2H, CH₂); 2.70 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂); 2.45 (t, J = 5.6 Hz, 2H, CH₂); 2.18 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 172.5 (CO); 137.5 (C_{aro}); 134.8 (C_{aro}); 134.3 (C_{aro}); 133.7 (C_{aro}); 131.1 (C_{aro}); 129.2 (C_{aro}); 129.0 (C_{aro}); 128.4 (C_{aro}); 127.5 (C_{aro}); 127.3 (C_{aro}); 62.2 (CH₂); 53.1 (CH₂); 41.0 (CH₃); 40.5 (CH₂); 32.6 (CH₂). LCEM m/z 350.97, 354.96, 352.93 [M+H]⁺.

25

30

EJEMPLO 37

Síntesis de *N*-(3-Clorobencil)-3-(bencilmetilamino)propanamida (compuesto 3.4e)

El compuesto **3.4e** se sintetizó de acuerdo al procedimiento E3 usando *N*-(4-clorobencil)-3-cloropropanamida **2.3e** (0.43 mmol, 100 mg) y *N*-bencilmetilamina (4.3 mmol, 555

35

μl). La purificación por cromatografía en capa gruesa (DCM: MeOH(NH₃), 9.7:0.3 (v/v)). Rendimiento: 68%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.80 (br s, 1H, NH); 7.30-7.00 (m, 9H, H_{aro}); 4.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, CH₂); 3.50 (s, 2H, CH₂); 2.70 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂); 2.48 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, CH₂); 2.20 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 172.5 (CO); 140.8 (C_{aro}); 137.5 (C_{aro}); 134.4 (C_{aro}); 129.9 (C_{aro}); 129.0 (C_{aro}); 128.5 (C_{aro}); 127.8 (C_{aro}); 127.5 (C_{aro}); 127.4 (C_{aro}); 125.9 (C_{aro}); 62.2 (CH₂); 53.1 (CH₂); 42.5 (CH₃); 40.1 (CH₂); 32.6 (CH₂). LCEM *m/z* 317.1, 319.1 [M+H]⁺.

Los compuestos se han transformado en sus sales de clorhidrato solubilizando en MeOH, tratando con HCl 1M hasta pH= y luego liofilizando.

10 Ejemplos Biológicos

1. Ensayo de unión a los receptores σ

Los ensayos de unión σ se realizaron de acuerdo con Ganapathy et al. (Ganapathy, M.E.; Prasad, P.D.; Huang, W.; Seth, P.; Leibach, F.H.; Ganapathy, V. Molecular and ligand-binding characterization of the sigma-receptor in the Jurkat human T lymphocyte cell line. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *289*, 251-260). El ensayo de unión σ₁ se realizó al incubar las membranas celulares Jurkat (10-20 mg proteína por tubo) con [³H](+)-pentazocina (15 nM) y un intervalo de concentraciones de compuestos probados, a 37°C durante 2 horas, en 5 mM Tris/regulador de pH HCl (pH = 7.4). El ensayo de unión σ₂ se realizó al incubar las membranas celulares Jurkat (10-20 mg proteína por tubo) con [³H]-DTG (25 nM) en presencia de (+)-pentazocina (1 μM) para saturar los receptores σ₁, y un intervalo de concentraciones de compuestos probados, a temperatura ambiente durante 1 hora en 5 mM Tris/regulador de pH HCl (pH = 7.4). El volumen de ensayo final fue de 0.5 ml. La unión se terminó por filtración rápida a través de filtros Wathman GF/B, que después se lavaron con 5 x 1 ml de solución de NaCl enfriada en hielo y se dejaron secar antes de que se midiera la radiactividad unida usando recuento de centelleo líquido. La unión no específica se determinó, en ambos ensayos, en condiciones similares, pero en presencia de 10 μM de haloperidol no marcado. Constantes de inhibición (K_i) se calcularon de los valores de IC₅₀ de acuerdo con el método Cheng and Prusoff (Cheng, Y.; Prusoff, W.H. La relación entre la constante de inhibición (K_i) y la concentración del inhibidor que causa 50% de inhibición (IC₅₀) de una reacción enzimática. *Biochem Pharmacol.* **1973**, *22* (23), 3099-108):

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{L}{K_d}}$$

Donde IC₅₀ = concentración inhibidora en 50%

L = Concentración de radioligando

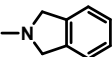
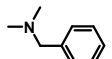
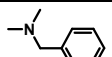
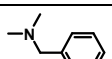
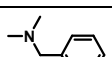
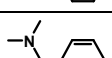
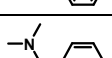
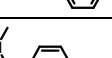
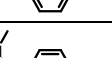
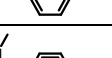
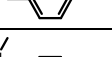
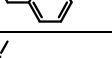
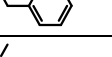
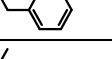
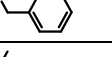
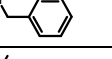
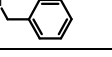
K_d = Constante de afinidad de radioligando

El ensayo de unión σ_1 se realizó con [^3H](+)-pentazocina ($L = 15 \text{ nM}$, $K_d = 16 \text{ nM}$) como el radioligando y el ensayo de unión σ_2 con [^3H]-DTG ($L = 25 \text{ nM}$, $K_d = 80.84 \text{ nM}$).

Los resultados de los ensayos de unión sigma-1 y sigma-2 (*i.e.* los valores medios de K_i para 2 o 3 experimentos independientes con menos de 10% de desviación) se muestran en los cuadros 2, 3 y 4 adelante:

CUADRO 2

10							
15	No. de Compuesto*	X	m	-NR₁R₂	Sigma 1 K_i (nM)	Sigma 2 K_i (nM)	Proporción σ_2/σ_1
	3.1.2	4- <i>n</i> -Pr	3		3.7	160	43
	3.1.3	4- <i>n</i> -Bu	3		7.3	49	7
20	3.1.4	4- <i>t</i> -Bu	3		1.6	nd	
	3.1.5	4-CF ₃	3		1.4	98	70
	3.1.6	4-F	3		20	470	24
25	3.1.7	2-Cl	3		47	> 1200	> 26
	3.1.8	3-Cl	3		10	340	34
	3.1.9	4-Cl	2		3.6	850	236
30	3.1.10	4-Cl	3		3.2	190	60
	3.1.11	4-Cl	4		1.7	20	12
35	3.1.12	4-Cl	3		4.3	200	47

5	3.1.15	4-Cl	3		19	nd	
	3.1.20	2-Br	3		42	> 1200	> 29
	3.1.21	3-Br	3		3.9	350	90
	3.1.22	4-Br	3		2.1	160	76
	3.1.23	2,3-Cl	3		10	310	31
10	3.1.24	2,4-Cl	3		1.3	310	238
	3.1.25	3,4-Cl	3		1.1	59	54
	3.1.26	3,5-Cl	3		23	48	2
	3.1.27	2-F-4-Br	3		2.9	Nd	
	3.1.28	3-OCH ₃	3		40	> 1200	> 30
15	3.1.29	4-OCH ₃	3		37	> 1000	> 27
	3.1.30	3-N(CH ₃) ₂	3		1.9		
	3.1.31	4-CN	3		24	> 1200	> 50
	3.1.32	4-NO ₂	3		4.3	360	84
	3.1.34	3,4-Cl	2		6.5	110	17
25	3.1.36	4-CN	2		1,2	170	142
	3.1.37	4-NO ₂	2		3,6	1400	389

* : compuestos se evaluaron como sus sales clorhidrato.

CUADRO 3

5

No. de Compuesto*	L	m	Sigma 1 K _i (nM)	Sigma 2 K _i (nM)	Proporción σ_2/σ_1
3.2a	SO ₂ NH	3	5.8	200	35
3.3a	NHCO	3	6.5	170	26
3.4a	CH ₂ NHCO	2	1.7	410	241
3.5a	CH ₂ NH	3	2.9	nd	-

10

* : compuestos se evaluaron como sus sales clorhidrato.

CUADRO 4

15

No. de Compuesto*	(X) _n	Sigma 1 K _i (nM)	Sigma 2 K _i (nM)	Proporción σ_2/σ_1
3.4b	4-NO ₂	2.3	6500	2826
3.4c	4-CN	5.6	1800	321
3.4d	2,4-Cl	2.3	120	52
3.4e	3-Cl	0.63	200	317

20

* : los compuestos se evaluaron como sus sales clorhidrato.

25

El presente estudio muestra que los compuestos de la invención tienen buenas afinidades sigma1 y son selectivos frente a sigma 2. Especialmente los compuestos 3.1.9, 3.1.24, 3.4b y 3.5a tienen afinidades sigma 1 en el intervalo nanomolecular (1.3 a 3.6 nM) y selectividades sigma 2/sigma 1 excelentes entre 236 y 2826.

30

2. Actividad agonista del ligando del receptor sigma-1 3.1.10 en la prueba de déficit de aprendizaje inducida por dizocilpina

La actividad del compuesto 3.1.10 se evaluó en la prevención de los déficits de aprendizaje inducidos por dizocilpina medidos usando dos pruebas de comportamiento. El presente experimento probó si su actividad anti-amnésica podría ser bloqueada por pretratamiento con el

35

antagonista NE-100 del receptor sigma-1 de referencia.

2.1 Plan de Estudio - Protocolos y Materiales

2.1.1. Diseño experimental

5 – o Se usaron sesenta (60) ratones. Las pruebas de comportamiento comenzaron una semana después de la llegada de los animales a la instalación para animales de AMYLGÉN.

 – o Se diseñaron y usaron 5 grupos de tratamiento como sigue:

10

Grupo de tratamiento	n
1. vehículo 1 + vehículo 2	12
2. dizocilpina 1 + vehículo 2	12
3. dizocilpina (0.15 mg/kg i.p.) + Compuesto 3.1.10 (0.5 mg/kg)	12
15 4. dizocilpina (0.15 mg/kg i.p.) + Compuesto 3.1.10 (0.5 mg/kg) + NE-100 (3 mg/kg)	12
5. dizocilpina (0.15 mg/kg i.p.) + NE-100 (3 mg/kg)	12
Total de Ratones	60

20

– El vehículo 1 es solución salina fisiológica para dizocilpina, DMSO al 2% en agua para el compuesto 3.1.10

– Los animales se usaron el día 1 en la prueba de laberinto Y y los días 2 y 3 en la prueba de evitación pasiva, con entrenamiento al día 2 y retención al día 3.

25 – Los compuestos de prueba, compuesto 3.1.10 y/o NE-100 se administraron 10 minutos antes de dizocilpina (a 0.15 mg/kg i.p.) o vehículo.

– La dizocilpina o vehículo 1 se administró 20 minutos antes de la sesión de prueba de laberinto en Y en el día 1.

30 – o La dizocilpina o vehículo 1 se administró 20 minutos antes de la sesión de entrenamiento de evitación pasiva en el día 2. Los fármacos no se inyectaron antes de la sesión de retención en el día 3.

– El programa experimental completo se realizó en un experimento sencillo en serie.

– Los tratamientos son asignados al azar.

2.1.2. Animales

35

Ratones suizos machos, de 6 semanas de edad y que pesan 30-35 g, de JANVIER

(Saint Berthevin, Francia), se alojaron en grupos con acceso a alimentos y agua ad libitum, excepto durante los experimentos. Se mantuvieron en una instalación de animales controlados por temperatura y humedad en un ciclo de luz:oscuridad de 12h/12h (luces a las 7:00 am). Los experimentos conductuales se llevaron a cabo entre las 09:00 am y las 05:00 pm, en una sala experimental atenuada del sonido y regulada por aire, a la que los ratones se habituaron al menos 30 minutos. Los ratones se numeraron al marcar su cola usando marcadores permanentes y sacrificados inmediatamente después de la sesión de retención de evitación pasiva.

2.1.3. Compuestos de prueba

- 10 – Compuesto 3.1.10 del ejemplo 10 anterior.
 - El maleato de dizocilpina ((+)-MK-801, CAS # 77086-22-7, lote 9A/124751) es de Tocris Bioscience.
 - El clorhidrato de NE-100 (CAS # 149409-57-4, lote 1B/124951) es de Tocris Bioscience.
- Todos los compuestos se inyectaron intraperitonealmente (i.p.) en un volumen de 15 100 µl por 20 g de peso corporal, correspondiente a 5 ml/kg.

2.1.4. Aleatorización de los tratamientos

El tratamiento recibido por los animales probados en serie se contra-balancea.

2.1.5. Mortalidad

Ningún animal falleció después de la inyección o durante la prueba conductual.

2.2. Análisis conductuales

2.2.1. Desempeños de alternancia espontánea

- 25 Los animales se probaron para el rendimiento de la alternancia espontánea en el laberinto Y, un índice de memoria de trabajo espacial. El laberinto Y está hecho de cloruro de polivinilo gris. Cada brazo tiene 40 cm de longitud, 13 cm de alto, 3 cm de ancho en la parte inferior, 10 cm de ancho en la parte superior, y convergen en un ángulo igual. Cada ratón se colocó al final de un brazo y se le permitió moverse libremente a través del laberinto durante una sesión de 8 30 minutos. La serie de entradas de brazo, que incluye los posibles retornos en el mismo brazo, se verificaron visualmente. Una alternancia se definió como entradas en los tres brazos en ocasiones consecutivas. El número de alternancias máximas fue por lo tanto el número total de entradas del brazo menos dos y el porcentaje de alternancia se calculó como: (Alternancias reales/alternancias máximas) x 100. Los parámetros incluyeron el porcentaje de alternancia (índice de memoria) y el 35 número total de entradas del brazo (índice de exploración).

Los animales que muestran un comportamiento extremo (alternancia <20% o > 90% o número de entradas del brazo <10) suelen descartarse de los cálculos. 2 animales se descartaron en consecuencia.

5 2.2.2. Prueba de evitación pasiva paso a paso

El aparato es una caja de dos compartimentos (15×20×15 cm de altura) con una iluminada con paredes de cloruro de polivinilo blanco y la otra oscurecida con paredes de cloruro de polivinilo negro y un suelo de rejilla. Una puerta de guillotina separa cada compartimiento. Una lámpara de 60 W situada a 40 cm por encima del aparato ilumina el compartimiento blanco durante el experimento. Sacudida de pies desordenados (0.3 mA durante 3 s) se puede suministrar al piso de la rejilla usando un desordenador generador de choque (Lafayette Instruments, Lafayette, USA). La puerta de guillotina se cerró inicialmente durante la sesión de entrenamiento. Cada ratón se colocó en el compartimiento blanco. Después de 5 s, la puerta se levantó. Cuando el ratón entró en el compartimiento oscuro y colocó todas sus patas en el piso de la rejilla, la puerta se cerró y la sacudidor de pies suministrado por 3 s. Se registró la latencia paso a paso (la latencia gastada para entrar en el compartimiento oscuro) y el número de vocalizaciones. La prueba de retención se llevó a cabo después de 24 h. Cada ratón se colocó de nuevo en el compartimiento blanco. Después de 5 s, la puerta se abrió. La latencia paso a paso se registró hasta 300 s. Cuando el ratón entró en el compartimiento oscuro o 300 s han transcurrido (se colocaron manualmente en él), la latencia de escape (latencia para salir del compartimiento oscuro) se registró hasta 300 s.

2.2.3. Análisis estadístico

Todos los valores, excepto las latencias de evitación pasiva, se expresaron como media $\pm$ S.E.M. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando ANOVA bidireccional (valor F), con el genotipo y el tratamiento de péptidos como factores independientes, seguido de una prueba de comparación múltiple post-hoc de Dunn.

Las latencias de evitación pasiva no siguen una distribución gaussiana, puesto que se establecen tiempos de corte superiores. Por lo tanto se analizaron utilizando un ANOVA no paramétrico de Kruskal-Wallis (valor H), seguido de una prueba de comparación múltiple de Dunn.

30 P <0.05 se consideró estadísticamente significativo.

2.3. Resultados

Los resultados de los ensayos de alternancia espontánea y de evitación pasiva están representados en las figuras 1a y 1b.

35 El compuesto 3.1.10 atenuó significativamente los déficits de aprendizaje inducidos

por dizocilpina, a 0.5 mg/kg en la prueba de laberinto Y y en la prueba de evitación pasiva. El efecto beneficioso del compuesto 3.1.10 en las dos pruebas se evitó mediante tratamiento con el antagonista sigma-1 NE-100 a 3 mg/kg, desprovisto de efecto por sí mismo.

Estos resultados demuestran así el efecto del receptor sigma-1 del compuesto 3.1.10.

5

3. Ensayo In vivo para valorar la actividad del compuesto 3.1.10 en el modelo MS de roedor

La encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) es un modelo animal inequívoco de esclerosis múltiple (EM), una enfermedad incapacitante desmielinizante del sistema nervioso central caracterizada por el efecto inadecuado de las células T y B reactivas.

10

Materiales y Métodos

Animales. Se adquirieron ratones SJL/J de Janvier (Le Genest-St-Isle, Francia) y se criaron bajo protección de barrera convencional en el Instituto Pasteur (Lille, Francia). Todos los protocolos y procedimientos de los experimentos cumplían con las Directivas del Consejo de las Comunidades Europeas del 24 de noviembre de 1986 (86/609/CEE) y fueron aprobados por el comité ético local (CEEA 102009R). Se hicieron esfuerzos para reducir al mínimo el número de animales utilizados y su sufrimiento. Se aislaron los animales que alcanzaron una paresia severa de miembros posteriores (grado clínico 3), y se facilitó la hidratación y el acceso a los alimentos.

15

Inducción y tratamiento de EAE. El método de inducción de EAE fue similar a los métodos publicados anteriormente (Lee-Chang et al., Immunol Lett. 2011 Mar 30; 135(1-2):108-17). Se inocularon ratones hembra SJL/J hembra de 9 semanas de edad aleatorizados por vía subcutánea (s.c.) en el cuello con una emulsión que contenía 100 µg de péptido de proteína proteolípida de mielina (PLP)₁₃₉₋₁₅₁ y un volumen igual de adyuvante completo de Freund (FCA) que contiene 4 mg/ml de *Mycobacterium tuberculosis* H37RA inactivado con calor (Difco Laboratories, Detroit, MI, USA) en el día 0. Adicionalmente, los ratones recibieron 0.3 µg de toxina *Bordetella pertussis* (BPT) (Sigma-Aldrich, Saint Louis, MI, USA) intraperitonealmente (i.p.) en los días 0 y 3. Los animales de control solo recibieron inyección salina. Los ratones SJL/J que sólo recibieron FCA y BPT también se incluyeron en los experimentos.

20

25

El compuesto 3.1.10 se disolvió en solución salina fisiológica. Los animales de control recibieron una administración de solución salina (vehículo).

30

Para la validación de la acción de σ_1 , el pretratamiento BD1047 (N'-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N,N,N'-trimetiletano-1,2-diamina; Costa B.R., Radesca L., Di Paolo L., Bowen W.D. J. Med. Chem. 1992, 35, 38-47) o solución salina, i.p.) se administró 20 minutos antes de recibir el compuesto 3.1.10 (i.p.). Las inyecciones se realizaron en el inicio de la EAE (*es decir* grado=2) y

35

continuaron durante los siguientes 14 días. El curso clínico se siguió durante 35 días. Se utilizaron tres grupos diferentes, EAE-vehículo, EAE-compuesto 3.1.10 (1 mg/kg) y EAE-DB1047 (10 mg/kg) compuesto 3.1.10 (1 mg/kg) por experimento con 7 animales por grupo de tratamiento.

5 Para el tratamiento preventivo, la inyección del compuesto único 3.1.10 i.p. se realizó el día 0 (D0). Se utilizaron tres grupos diferentes, EAE-vehículo, EAE-compuesto 3.1.10 (0.5 mg/kg) y EAE-compuesto 3.1.10 (1 mg/kg) por experimento con 13-15 animales por grupo de tratamiento.

10 Para el tratamiento curativo, las administraciones p.o. se realizaron en el inicio de EAE (es decir, grado = 2) y el tratamiento se continuó durante los siguientes 14 días. El curso clínico se siguió durante 70 días. Se utilizaron tres grupos diferentes, EAE-vehículo, EAE-compuesto 3.1.10 (0.5 mg/kg) y EAE-compuesto 3.1.10 (1 mg/kg) por experimento con 7 animales por grupo de tratamiento.

Los ratones no mostraron ningún efecto secundario tóxico aparente de cualquier protocolo de tratamiento.

15 *Evaluación clínica.* El peso corporal y los signos clínicos de EAE se controlaron diariamente. La severidad de los síntomas clínicos se marcó basándose en un sistema de puntuación neurológico estándar para EAE, como sigue: grado 0, sin enfermedad; grado 1, hipotonía moderada de la cola y/o marcha torpe ligera; grado 2, atonía de la cola y/o marcha torpe; grado 3, parálisis severa del miembro posterior; grado 4, paraplejía; grado 5, tetraplejía. La puntuación se realizó de
20 manera ciega.

Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas anti-PLP séricas (ELISA). Los ratones se anestesiaron profundamente con una inyección i.p. de pentobarbital. Se prepararon muestras de suero a partir de sangre periférica obtenida por punción cardiaca inmediatamente antes de la perfusión. Inmunizaciones activas se verificaron midiendo el anticuerpo anti-PLP₁₃₉₋₁₅₁ IgG (Ab),
25 como se describió previamente (El Behi et al., (2007), J Neuroimmunol 182:80-8).

Resultados

La validación del ensayo de acción $\sigma 1$ confirma que los compuestos de la invención son activos a través del receptor $\sigma 1$. Los resultados se representan en la figura 2.

30 El ensayo que usa el compuesto 3.1.10 en el tratamiento preventivo demuestra que los compuestos de la invención son útiles para retrasar la aparición de EAE en ratones. Los resultados se representan en la figura 3.

El ensayo que usa el compuesto 3.1.10 en el tratamiento curativo demuestra que los compuestos de la invención son útiles para aliviar los síntomas de EAE en ratones. Los resultados se
35 representan en la figura 4.

La EAE es un modelo animal inequívoco de esclerosis múltiple (MS), una enfermedad incapacitante desmielinizante del sistema nervioso central caracterizada por el efecto inadecuado de las células T y B reactivas, los resultados anteriores muestran la utilidad de los compuestos de la invención, especialmente del compuesto 3.1.10, en el tratamiento y la prevención de la esclerosis múltiple (EM) en particular y de las enfermedades relacionadas con los receptores $\sigma 1$ en general.

Aunque se han ilustrado y descrito modalidades de la invención, no se pretende que estas modalidades ilustren y describan todas las formas posibles de la invención. Por el contrario, las palabras utilizadas en la especificación son palabras de descripción más que limitación y se entiende que pueden realizarse diversos cambios sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.