

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 265**

51 Int. Cl.:  
**C07D 211/62** (2006.01)  
**C07D 213/56** (2006.01)  
**C07D 213/64** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 413/04** (2006.01)  
**C07D 495/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06719438 .1**  
96 Fecha de presentación: **25.01.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1841756**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.10.2007**

54 Título: **AMIDAS DE ÁCIDO 3-HETEROCICLIL-3-HIDROXI-2-AMINO-PROPIÓNICO Y COMPUESTOS RELACIONADOS QUE TIENEN ACTIVIDAD ANALGÉSICA Y/O INMUNOESTIMULANTE.**

30 Prioridad:  
**26.01.2005 US 647271 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**29.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**29.12.2011**

73 Titular/es:  
**ALLERGAN, INC.**  
**2525 DUPONT DRIVE**  
**IRVINE CA 92612, US**

72 Inventor/es:  
**LEBLOND, Bertrand;**  
**BEAUSOLEIL, Eric;**  
**TAVERNE, Thierry y**  
**DONELLO, John, E.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 371 265 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Amidas del ácido 3-heterociclil-3-hidroxi-2-amino-propiónico y compuestos relacionados que tienen actividad analgésica y/o inmunoestimulante

5 **Antecedentes de la invención**

Reivindicación de prioridad:

10 La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de los Estados Unidos número 60/647,271 presentada el 26 de enero de 2005.

**Campo de la invención**

15 La presente invención se refiere a compuestos que poseen actividad analgésica y, en algunos casos, inmunoestimulante.

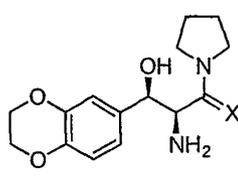
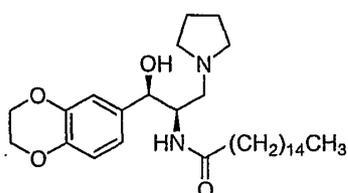
20 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como ingredientes activos para aliviar o eliminar el dolor en mamíferos y/o estimular el sistema inmune en mamíferos y a procesos para usar estas composiciones farmacéuticas como analgésicos y/o inmunoestimulantes.

**Técnica anterior**

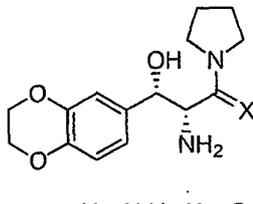
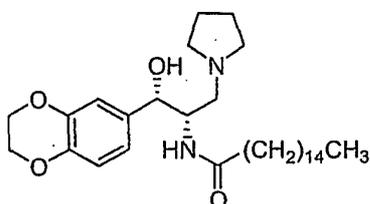
25 Diversos compuestos comprendidos dentro de una o más de las definiciones generales como "derivados de amidas de ácido 3-aril-3-hidroxi-2-amino-propiónico, de amidas de ácido 3-heteroaril-3-hidroxi-2-amino-propiónico, de 1-aril-1-hidroxi-2,3-diamino-propilaminas, 1-heteroaril-1-hidroxi-2,3-diamino-propilaminas" se conocen en la literatura de patentes y científica.

30 Por ejemplo, las publicaciones de solicitud de patente de los Estados Unidos US 2003/0153768 y US 2003/0050299 divulgan diversos ejemplos de los compuestos conocidos antes mencionados. Se ha propuesto que los compuestos N-acilo de estas referencias son útiles como inhibidores de la N-acilesfingosina glucosiltransferasa, la amida y los compuestos reducidos se describen como intermediarios en sus preparaciones.

A continuación se presentan ejemplos específicos ilustrativos de compuestos de dichas referencias:

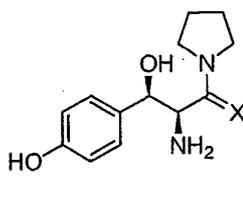
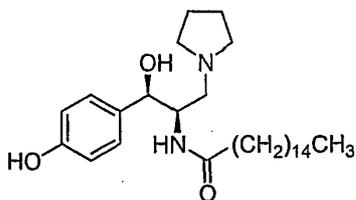


X = H,H X = O

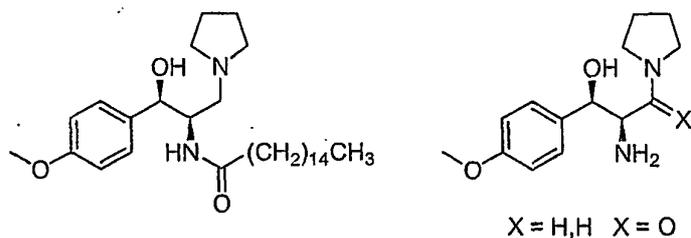


X = H,H X = O

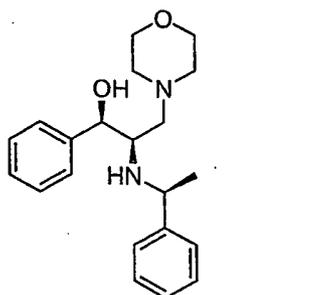
35



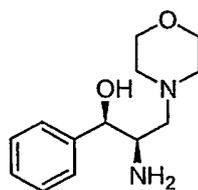
X = H,H X = O



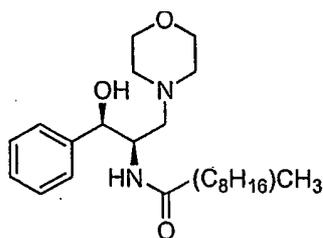
En la publicación *Shin et al. Tetrahedron Asymmetry*, 2000, 11, 3293-3301 se divulgan los siguientes compuestos:



(1R,2R)-2-((S)-1-phenyletilamino)-3-morfolino-1-phenilpropan-1-ol



(1R,2R)-2-amino-3-morfolino-1-phenilpropan-1-ol

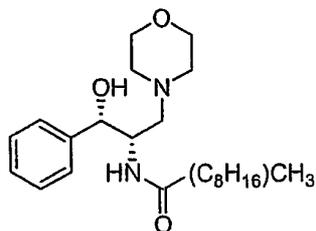


D-treo-PDMP

5

L-treo-PDMP y algunos otros compuestos usados en los procedimientos de esta invención se encuentran disponibles comercialmente; en formas racémicas y enantioméricas puras, según corresponda, en Matreya, LLC Pleasant Gap, Pensilvania.

10



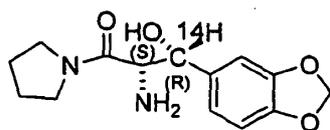
L-treo-PDMP

15

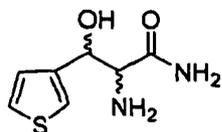
En las patentes de los Estados Unidos números 5,945,442; 5,952,370; 6,030,995 y 6,051,598, todas relacionadas entre sí, ya que se basan en divulgaciones iguales o relacionadas, se describen los compuestos que son estructuralmente similares a los compuestos conocidos indicados anteriormente. Se ha propuesto que los compuestos de las referencias de estas patentes de los Estados Unidos son inhibidores de los compuestos de la enzima glucosilceramida (GlcCer) sintetasa.

20

Una publicación de *Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals* (1996), 38(3), 285-97, divulga el compuesto de fórmula



La solicitud PCT publicada WO 01/38228 divulga

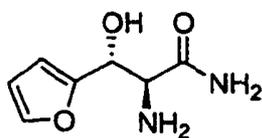


5

en relación con un procedimiento cromatográfico

En *Kastron et al. en Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis, Kimijas Serija (1965) (4), 474-7* se divulga el siguiente compuesto.

10



DL-eritro

15

Considerablemente, a leer saber y entender de los presentes inventores, ninguno de los compuestos de la técnica anterior indicados se divulga en la técnica anterior como poseedor de actividad analgésica o inmunoestimulante.

En el documento US 5,767,121 A se divulgan derivados de piridina y el uso de los derivados de la piridina como, entre otros, analgésicos e inmunomoduladores.

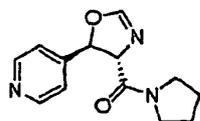
20

*Tucker, et al. (J. Med. Chem. 1992, 35, 2525-2533)* divulga inhibidores de proteasa HIV-1 que contienen un isómero en estado de transición de hidroxilamina.

### Sumario de la invención

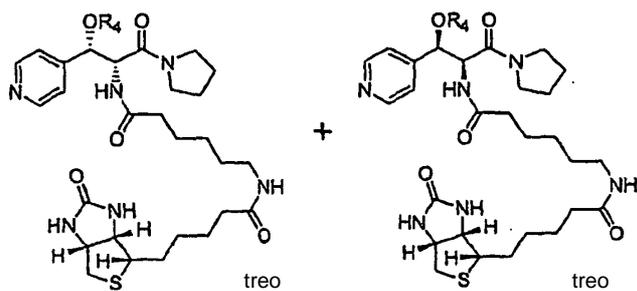
25

La presente invención se dirige a nuevos compuestos mostrados mediante las fórmulas estructurales dadas a continuación:



(±)-trans

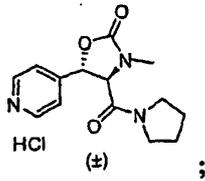
COMPUESTO 19;



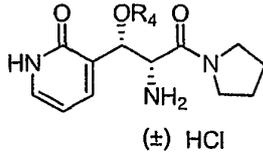
COMPUESTO 50

30

en las cuales R<sub>4</sub> es H, alquilo de 1 a 6 carbonos o CO-R<sub>5</sub> en el cual R<sub>5</sub> es alquilo de 1 a 6 carbonos;



COMPUESTO 70

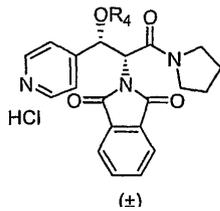


COMPUESTO 49

(+/-)

5

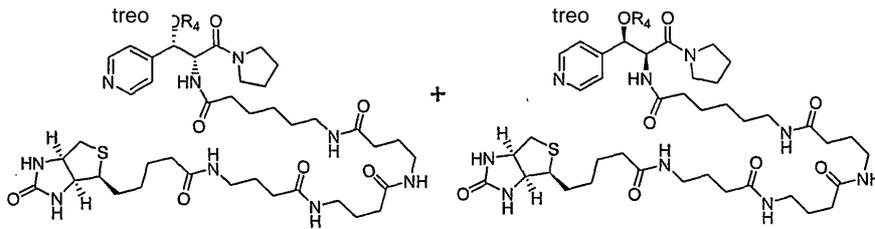
en la cual R<sub>4</sub> es H, alquilo de 1 a 6 carbonos o CO-R<sub>5</sub> en el cual R<sub>5</sub> es alquilo de 1 a 6 carbonos;



COMPUESTO 300

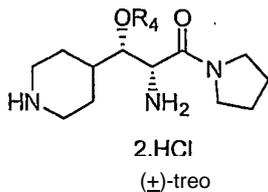
10

en la cual R<sub>4</sub> es H, alquilo de 1 a 6 carbonos o CO-R<sub>5</sub> en el cual R<sub>5</sub> es alquilo de 1 a 6 carbonos;



COMPUESTO 301

en las cuales R<sub>4</sub> es H, alquilo de 1 a 6 carbonos o CO-R<sub>5</sub> en el cual R<sub>5</sub> es alquilo de 1 a 6 carbonos;



COMPUESTO 302

15

en la cual R<sub>4</sub> es H, un alquilo de 1 a 6 carbonos o CO-R<sub>5</sub> en el cual R<sub>5</sub> es alquilo de 1 a 6 carbonos y a todas las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos nuevos

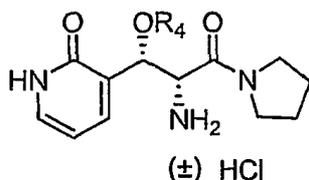
antes mencionados para uso como analgésicos y/o inmunoestimulantes en mamíferos y a procedimientos para uso de estas composiciones farmacéuticas como analgésicos y/o como inmunoestimulantes.

### Descripción detallada de la invención

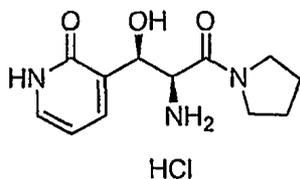
5 En la sección Sumario de la presente solicitud de patente se proporciona una descripción general de los compuestos de la invención. Diversos compuestos de la invención contienen uno o más centros asimétricos, de forma tal que los compuestos pueden existir tanto en forma enantiomérica como diastereoisomérica. De hecho, la mayoría de los compuestos de la presente invención tienen dos carbonos asimétricos adyacentes recíprocamente y por lo tanto pueden existir en forma *eritro* o *treo*, donde cada una de estas dos formas tiene enantiómeros *dextrógiro* (D) o *levógiro* (L). Si bien la forma *treo* es generalmente preferible de conformidad con la presente invención para actividad analgésica, a menos que se indique específicamente lo contrario, el alcance de la presente invención incluye todos los enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas diastereoisoméricas y racémicas. Habida cuenta de lo anterior, debe entenderse claramente que la designación "DL" o "(+/-)" o "(±)" en esta solicitud incluye el enantiómero dextrógiro puro, el enantiómero levógiro puro y todas las mezclas racémicas, incluidas mezclas donde los dos enantiómeros están presentes en proporciones iguales o diferentes. Asimismo, por razones de simplicidad, en muchas de las fórmulas estructurales, como en el siguiente ejemplo, únicamente uno de los enantiómeros se indica realmente pero cuando figura la designación "DL" (o "(+/-)" o "(±)") también incluye la forma enantiomérica (imagen espejo) de la estructura que se muestra efectivamente en la fórmula.

20

Por ejemplo:



25 Por consiguiente, en el ejemplo anterior únicamente se indica un enantiómero pero como la designación "DL" (o "(+/-)" o "(±)") figura bajo la fórmula, su isómero óptico



30 y también se incluyen todas las mezclas racémicas de los dos isómeros ópticos.

En el caso de algunos compuestos de la presente invención un enantiómero de *treo* y, en algunos casos de *eritro*, es significativamente más activo como un analgésico o inmunoestimulante que el otro enantiómero del mismo par. Por este motivo, el enantiómero aislado que es significativamente más activo que el otro se considera una composición nueva e inventiva incluso si la mezcla racémica o un único enantiómero de los mismos compuestos ya han sido descritos en la técnica anterior.

35

Algunos de los compuestos nuevos de la presente invención pueden contener tres o más centros asimétricos.

40 Teniendo en cuenta los ejemplos anteriores un entendido en la técnica debería comprender fácilmente el alcance de cada ejemplo descrito, si bien en un sentido amplio, todos los isómeros, enantiómeros y mezclas racémicas se encuentran incluidos dentro del alcance de la invención.

El término "alquilo" en la descripción y definición general de los compuestos incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como de cadena ramificada.

45

En términos generales, los compuestos de la invención pueden formar sales con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y estas sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos también se encuentran dentro del alcance de la invención.

50

En referencia a los nuevos compuestos de la invención, el grupo R<sub>4</sub>, indicado anteriormente y en las

reivindicaciones es preferiblemente H.

Los compuestos nuevos más preferidos de la presente se divulgan con sus fórmulas estructurales en la Tabla y o descripción que figuran a continuación, que indican actividad de los compuestos ejemplares respecto de su capacidad para actuar como analgésicos.

#### Actividad biológica, modos de administración

Los nuevos compuestos de la invención poseen actividad analgésica y/o inmunoestimulante en mamíferos. Los presentes inventores han descubierto que algunos de los compuestos descritos en la introducción que ya son conocidos en la técnica también tienen efectos analgésicos en mamíferos. A leal saber y entender de los presentes inventores, la actividad biológica analgésica o inmunoestimulante de los compuestos conocidos no era conocida con anterioridad al presente descubrimiento.

Un modelo o ensayo aceptado en la técnica para medir el efecto analgésico de un compuesto sobre el dolor crónico (en particular neuropatía periférica) es el modelo conocido como *Kim and Chung 1992, Pain 150, pp 355-363* (modelo *Chung*). Este modelo se refiere a la ligación quirúrgica de los nervios espinales L5 (y opcionalmente L6) de un lado en animales experimentales. Las ratas en recuperación quirúrgica aumentan de peso y muestran un nivel de actividad general similar al de ratas normales. Sin embargo, estas ratas desarrollan anomalías donde las patas traseras apuntan moderadamente hacia afuera y los dedos se juntan. Más importante aún, las patas traseras del lado afectado por la cirugía parecen más sensibles a los estímulos mecánicos de umbral bajo y percibirán dolor en lugar de leve sensibilidad frente al contacto. Esta sensibilidad a contactos normalmente indoloros, llamados "alodinia táctil" se desarrolla dentro de la primera semana posterior a la cirugía y dura por lo menos dos meses. La respuesta de alodinia incluye levantar la pata afectada para evitar los estímulos, lamerse las patas y mantenerlas en el aire durante varios segundos. Ninguna de estas respuestas se ve normalmente en el grupo de control.

Para producir la alodinia táctil, las ratas se anestesian antes de la cirugía. El área de la cirugía se afeita y prepara con betadina o novocaína. La incisión se realiza desde la vértebra torácica XIII en dirección al sacro. El tejido muscular se separa de la vértebra espinal (lado izquierdo) en los niveles L4 – S2. Se ubica la vértebra L6 y el proceso transversal se retira cuidadosamente con una pequeña pinza gubia para exponer los nervios espinales L4-L6. Los nervios espinales L5 y L6 se aíslan y ligan firmemente con hilo de seda 6-0. El mismo procedimiento se lleva a cabo del lado derecho como control, salvo que no se realiza la ligación de los nervios espinales.

Luego de confirmada una hemostasia completa, se suturan las heridas. Se aplica una pequeña cantidad de ungüento antibiótico en el área incidida y se transfiere la rata a la jaula plástica para recuperación bajo una lámpara de calor regulada.

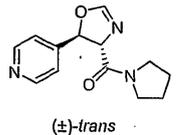
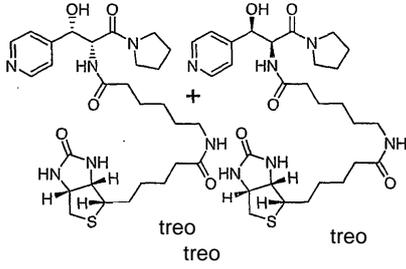
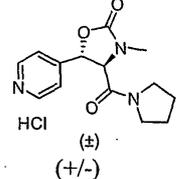
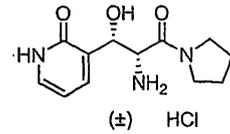
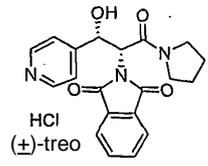
El día del experimento, al menos siete días después de la cirugía, se administran los fármacos del ensayo típicamente a seis ratas por grupo de ensayo vía inyección intraperitoneal (i.p.) o sonda oral (p.o.). Para la administración i.p., los compuestos se formulan en H<sub>2</sub>O y se suministran en un volumen de 1 ml/kg en peso corporal mediante inyección en la cavidad intraperitoneal. Para la administración p.o., el compuesto se formula en H<sub>2</sub>O y se administra en un volumen de 1 ml/kg en peso corporal utilizando una aguja de sonda de 3 pulgadas de calibre 18, que se introduce lentamente a través del esófago hasta el estómago.

Se evalúa la alodinia táctil mediante la prueba de von Frey, que consiste en una serie de pelos finos con diferencias progresivas de rigidez. Las ratas se colocan en una jaula plástica con un fondo de malla de alambre y se dejan aclimatar durante aproximadamente 30 minutos. Para establecer la base de referencia anterior al fármaco, los pelos de von Frey se aplican de forma perpendicular a través de la malla en la región plantar media de las patas traseras de las ratas con suficiente fuerza para causar un leve combado y se mantiene durante 6-8 segundos. La fuerza aplicada ha sido calculada en el intervalo comprendido entre 0,41 y 15,1 gramos. Si la pata se retira violentamente, se considera una respuesta positiva. Un animal normal no responderá a los estímulos de este rango, pero una pata con ligadura quirúrgica la retirará en respuesta a un pelo con presión de 1-2 gramos. El umbral de retiro de patas del 50% se determina empleando el procedimiento de *Dixon, W.J., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20:441-462 (1980)*, incorporado a la presente a modo de referencia. La alodinia táctil se mide antes de la administración de fármaco y 15, 30 y 60 minutos después. El umbral posterior al fármaco se compara con el umbral anterior al fármaco y se calcula el retroceso porcentual de la sensibilidad táctil en base a un umbral normal de 15,1 gramos.

La siguiente **Tabla 1** indica el grado de retroceso del dolor obtenido con el modelo Chung en base a compuestos ejemplares de la invención. La administración intraperitoneal (i.p.) y/o intravenosa (iv) de los compuestos se realizó en dosis comprendidas en el intervalo de 1µg/kg y 300 µg/kg ó 3 mg/kg PO y el porcentaje de retroceso de alodinia máximo se midió a los 15, 30 ó 60 minutos después de la administración, como se indica en la tabla. Los datos se expresan como el retroceso de alodinia % más alto (de los 3 puntos de tiempo: 15 min, 30 min ó 60 min posteriores

5 al fármaco) con un mínimo de retroceso de alodinia del 20% en el modelo de rata Chung. Las comparaciones entre los grupos (tratado con fármaco frente a tratado con solución salina) se llevaron a cabo empleando un ensayo t no apareado de 2 muestras y dos vías. Los compuestos que no se muestran no son estadísticamente analgésicos después de una dosis de IP de 300ug/kg pero aún pueden ser analgésicos. Los compuestos que no exhiben analgesia significativa a 100mg/kg no se consideran analgésicos.

5 TABLA 1:

Compuesto número	Fórmula química	Pico % retroceso de dolor: tiempo posterior dosif.	Dosif. µg/kg. Modo de administración
19	 (±)-trans	43% 30 min.	300 µg/kg IP
50	 treo treo	100% 60 min.	300 µg/kg IP
70	 HCl (±) (+/-)	69% 60min.	300 µg/kg IP
49	 (±) HCl	85% 60 min.	100 µg/kg IP
300	 HCl (±)-treo	53% 60 min.	300 µg/kg IP

10 Un procedimiento aceptado en la técnica para medir inmuoestimulación comprende la administración sistémica de compuestos para ensayar la capacidad de estimular el sistema inmune, posiblemente debido a sobrerregulación no específica del sistema hemolinforreticular. Esta sobrerregulación podría provocar cantidades mayores de linfocitos tanto de linaje celular T como B. Si bien no es la voluntad del solicitante ceñirse a la teoría biológica de la inmuoestimulación, la eficacia inmuoestimuladora real de los compuestos puede demostrarse *in vivo* mediante el análisis de tamaño esplénico en respuesta a la administración del compuesto de ensayo a especies de ratas de ensayo de laboratorio. Por consiguiente, el aumento del tamaño del bazo demuestra el potencial inmuoestimulador del compuesto. En términos generales cualquier compuesto que exhibe agrandamiento esplénico después de la dosificación de 200mg/kg o menos, puede ser considerado un inmuoestimulante.

15 Modos de administración:

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse en dosis farmacéuticamente efectivas. Estas dosis normalmente constituyen la dosificación mínima necesaria para lograr el efecto terapéutico deseado; en el

tratamiento de dolor crónico, esta cantidad sería apenas la necesaria para reducir la incomodidad causada por el dolor a niveles tolerables. En el caso de los seres humanos adultos estas dosis generalmente estarán comprendidas en el intervalo de 0,1-5000 mg/día; más preferiblemente en el intervalo de 1 a 3000 mg/día, incluso más preferiblemente en el intervalo de 10 mg a 1000 mg/día. Sin embargo, la cantidad real de compuesto a administrarse en cualquier caso particular será determinante por un médico tomando en cuenta las circunstancias relevantes, por ejemplo la severidad del dolor, la edad y peso del paciente, el estado físico general del paciente, la causa del dolor y la vía de administración.

Los compuestos son útiles en el tratamiento del dolor en mamíferos; particularmente seres humanos. Preferiblemente, se suministrará el compuesto al paciente vía oral en cualquier forma aceptable, por ejemplo un comprimido, líquido, cápsula, polvo y similares. Sin embargo, otras vías pueden ser deseadas o necesarias, particularmente si el paciente sufre de náuseas. Estas otras vías pueden incluir, sin excepción, formas de administración transdérmica, intraperitoneal, parenteral, subcutánea, intranasal, intratecal, intramuscular, intravenosa e intrarrectal. Otro aspecto de la invención se dirige a composiciones terapéuticas que comprenden nuevos compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Este excipiente puede ser un vehículo o un diluyente; este es a menudo mezclado con el componente activo o se diluye en este o recubre un compuesto activo. En el caso de un diluyente, el vehículo puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como excipiente o vehículo para el compuesto activo. Las formulaciones también pueden incluir agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes conservantes, agentes edulcorantes y/o agentes saborizantes. En caso de usarse en un formato oftálmico o infusión, la formulación puede contener a menudo una o más sales que afecten la presión osmótica de la formulación.

En otro aspecto, la invención se refiere a procedimientos para el tratamiento del dolor, en particular dolor crónico, mediante la administración de uno o más de los nuevos compuestos, o de otro modo conocidos, de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de estos a un mamífero que lo necesite. Como se indica anteriormente, el compuesto se formulará a menudo de manera coherente con el modo de administración.

Los compuestos de la invención que son inmunoestimulantes se administran según los mismos principios básicos que los compuestos que poseen actividad analgésica, con dosificaciones determinadas para cada caso y/o especie y, en el caso de los seres humanos, en ocasiones según el paciente. En términos generales, la dosis efectiva estará comprendida en el intervalo de 10 µg/kg a 200 mg/kg.

#### Procedimientos de síntesis para obtener los compuestos de la invención

El compuesto de la invención puede sintetizarse a través de los procedimientos de síntesis descritos en los siguientes experimentos o las modificaciones de los procedimientos experimentales descritos a continuación que resultarán evidentes para los entendidos en la técnica a la luz de la presente divulgación. Más específicamente, la síntesis de cada compuesto de la invención se describe para los compuestos específicos en los cuales la variable R<sub>4</sub> es H. Será fácilmente comprensible para los entendidos en la técnica que los compuestos en los cuales la variable R<sub>4</sub> es alquilo de 1 a 6 carbonos o CO-R<sub>5</sub> en el cual R<sub>5</sub> es alquilo de 1 a 6 carbonos pueden prepararse fácilmente mediante procedimientos ampliamente conocidos en la técnica, por ejemplo alquilación o acilación, respectivamente. También será fácilmente comprensible para los entendidos en la técnica que el desempeño de la alquilación o acilación del grupo hidroxilo de otros grupos, por ejemplo el grupo amino, puede necesitar protección y el grupo protector puede eliminarse posteriormente mediante procedimientos ampliamente conocidos en la técnica. En algunos casos la alquilación o acilación del grupo hidroxilo puede llevarse a cabo en un intermediario del procedimiento de síntesis para preparar los compuestos de la invención.

#### Aspectos generales

Los espectros <sup>1</sup>H NMR se registraron a temperatura ambiente con un espectrómetro (Bruker) Avance 300. Los compuestos se analizaron mediante cromatografía líquida de alto desempeño de fase inversa (HPLC) utilizando un sistema de autopurificación Waters equipado con una bomba Waters 2525, un detector de estructuras de fotodiodo Waters 2696 y una columna XTerra (Part. No. 186000482, 5 µm, C 18, 4,5 x 50mm).

El procedimiento HPLC empleado poseía un gradiente de disolvente B al 5% a 100% en 7 minutos. El disolvente A era H<sub>2</sub>O con TFA al 0,05 % y el disolvente B era CH<sub>3</sub>CN con TFA al 0,05% (Procedimiento A).

Los puntos de fusión se midieron con un aparato de punto de fusión Büchi B-545 y no se corrigieron. Para aislar los productos de reacción, el disolvente se eliminó por evaporación empleando un evaporador rotatorio, sin que temperatura del baño de vapor superara los 40 °C.

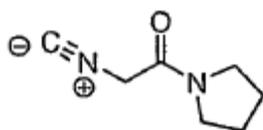
Vías sintéticas generales

El compuesto de la invención puede sintetizarse utilizando los procedimientos de síntesis descritos en sentido general inmediatamente a continuación y en más detalle en la sección de experimentos de la presente solicitud o mediante las modificaciones de los procedimientos generales o experimentales descritos a continuación que serán fácilmente comprensibles para los entendidos en la técnica a la luz de la presente divulgación.

**Descripción detallada de la síntesis de los compuestos preferidos (parte experimental)**

Preparación del compuesto 19.  
2-Isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098.

A una solución en agitación y fría (0 °C) de isocianoacetato de metilo, (96 % de calidad técnica, 5,0 g, 47,8 mmol) se agregó pirrolidina (6,5 mL, 78 mmol) durante 0,75 h. La mezcla se agitó durante 1,5 h con enfriamiento continuo y se concentró. El aceite resultante se co-evaporó dos veces a partir de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:hexano para eliminar la pirrolidina residual. Se obtuvo 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 como un sólido amarillo (6,85 g, 98 % de rendimiento) y se usó en la siguiente etapa sin purificación.

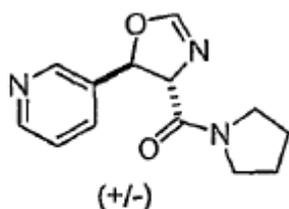


BLE 04098

PM: 138,17; Rendimiento: 98 %; sólido amarillo; Pf (°C) = 73,9,  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,81-2,08 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3,35-3,45 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3,50-3,60 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 4,23 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CO).

Procedimiento general B: ejemplificado mediante la preparación de trans-(4,5-dihidro-5-(piridin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04110B.

A una solución de hidróxido de potasio agitada y enfriada (0 °C, 0,55 g, 9,80 mmol) en metanol (10 mL) se agregó una mezcla de 3-piridina carboxaldehído (1,03 mL, 10,84 mmol) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (1,50 g, 10,86 mmol). La solución se agitó 3 h a 0 °C y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 mL) y agua. La capa orgánica se combinó con dos extractos adicionales de acetato de etilo (2x100 mL), se lavó con cloruro de sodio acuoso y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. La concentración proporcionó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 98:2) para proporcionar trans-(4,5-dihidro-5-(piridin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04110B (0,95 g, 39 %) como un sólido amarillo claro.



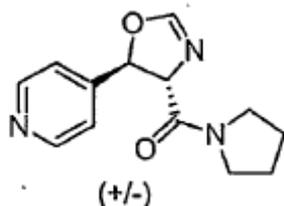
BLE 04110B

PM: 245,28; Rendimiento: 39 %; Sólido amarillo claro; Pf (°C): 107,0,  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,78-2,10 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3,40-3,61 (m, 3H, CH<sub>2</sub>N), 3,90-4,04 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N), 4,59 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 2,2 Hz, CH-N), 6,21 (d, 1H, J = 7,7 Hz, CH-O), 7,04 (d, 1H, J = 2,2 Hz, O-CH=N), 7,33 (m, 1H, ArH), 7,64 (m, 1H, ArH), 8,59 (d, 2H, J = 2,8 Hz, ArH).  
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 24,2, 26,0, 46,4, 46,6, 75,7, 79,3, 123,7, 133,5, 135,3, 147,6, 149,9, 155,2, 166,2.

trans-(4,5-Dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona Compuesto 19.

El compuesto 19 se preparó de conformidad con el procedimiento B utilizando piridina-4-carbaldehído (1,88 mL, 19,76 mmol), KOH (1,01 g, 18,00 mmol) en metanol (18 mL) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (2,73 g, 19,76 mmol). El residuo se repartió entre acetato de etilo (200 mL) y agua (150 mL). La capa orgánica se

combinó con extractos de acetato de etilo adicionales (2 x 150 mL), se lavó con cloruro de sodio acuoso (2 x 150 mL) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. Se obtuvo *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona Compuesto 19 como un sólido blanco (4,32 g, 98 % de rendimiento).



Compuesto 19

PM: 245,28; Rendimiento: 98 %; Sólido blanco; Pf (°C) = 69,2.

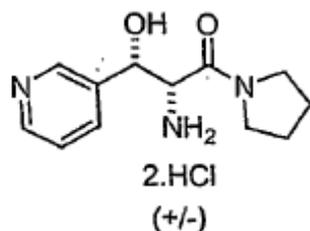
R<sub>f</sub>: 0,65 (MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 10:90).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,78-2,06 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3,44-3,60 (m, 3H, CH<sub>2</sub>N), 3,90-4,01 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N), 4,52 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, J = 2,2 Hz, CH-N), 6,19 (d, J = 7,9 Hz, 1H, CH-O), 7,03 (d, 1H, J = 2,2 Hz, N=CHO), 7,24 (dd, 2H, J = 4,5 Hz, J = 1,5 Hz, ArH), 8,61 (dd, 2H, J = 4,5 Hz, J = 1,5 Hz, ArH).

Preparación del compuesto 50.

Procedimiento general C: ejemplificado mediante la preparación de dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 20.

A una solución de *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04110B (0,932 g, 3,80 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó ácido clorhídrico al 37 % (1,2 mL). Después de calentar (50°C) la mezcla durante 2,25 h la mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se co-evaporó dos veces con acetato de etilo. Después de trituración con acetato de etilo, filtrado y secado se obtuvo dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 20 como un sólido blanco (1,10 g, 94 % de rendimiento).



Compuesto 20

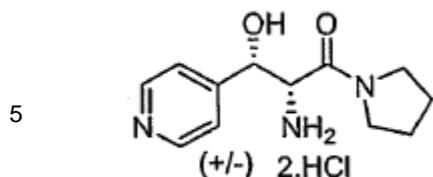
PM: 308,2; Rendimiento: 94 %; Sólido blanco; Pf (°C): 123,4,

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1,65-2,00 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 2,82-3,11 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>N), 3,30-3,57 (m, 2H, C<sub>2</sub>HN), 3,57-3,77 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N), 4,54 (d, 1H, J = 5,3 Hz, CH-N), 5,38 (d, 1H, J = 5,3 Hz, CH-O), 8,15 (dd, 1H, J = 7,6 Hz, J = 5,0 Hz, ArH), 8,68 (d, 1H, J = 7,6 Hz, ArH), 8,89 (d, 1H, J = 7,6 Hz, ArH), 8,96 (s, 1H, ArH).

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 24,9,26,9,47,7,48,2, 58,1, 69,6, 128,7, 141,5, 141,6,143,1,146,5, 165,4.

Dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22.

El compuesto 22 se preparó según el procedimiento C con *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona Compuesto 19 (0,750 g, 3,07 mmol), ácido clorhídrico al 37 % (1,0 mL) y metanol (10 mL). Después de 3,0 h de reacción a 50 °C se obtuvo dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22 como un sólido blanco (0,935 g, 99 % de rendimiento).

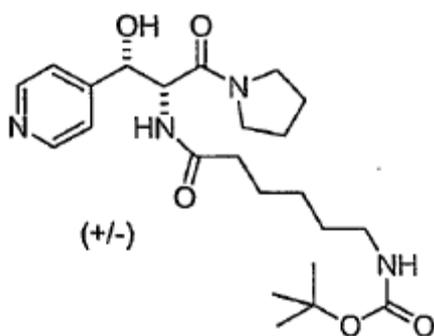


10 Compuesto 22

PM: 308,28; Rendimiento: 99 %; Sólido blanco; Pf (°C): 117,0,  
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1,75-2,03 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 2,93-3,08 (m, 1H, CH-N), 3,32-3,75 (m, 3H, 2xCH<sub>2</sub>), 4,54 (d, 1H, J = 5,9 Hz, CH-N), 5,40 (d, 1H, J = 5,9 Hz, CH-O), 8,21 (d, 2H, J = 5,8 Hz, ArH), 8,94 (d, 2H, J = 5,8 Hz, ArH).  
 MS-ESI m/z (% int. rel.): 236,1 ([MH]<sup>+</sup>, 17), 219 (25), 148 (100). HPLC: Procedimiento A, detección UV 254 nm,  
 15 Compuesto 22  
 RT = 0,8 min, área pico 96,3 %.

20 5-(DL-treo-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamoil)pentilcarbamato de terc-butilo EBE 06102.

25 A una suspensión de dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona  
 Compuesto 22 (0,60 g, 1,77 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) se agregó TEA (0,739 mL, 5,32 mmol), la mezcla de reacción  
 se agitó durante 10 min y se enfrió en un baño de hielo con agitación continua. Una solución de ácido Boc-  
 aminohexanoico (0,451g, 1,951 mmol) y BOP (1,05 g, 1,95 mmol) se preparó previamente en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se agregó  
 30 por goteo durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0°C y 16 h a temperatura ambiente. Después  
 de evaporar los extractos volátiles, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> de pH 7,2, NaHCO<sub>3</sub>  
 saturado y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El sólido blanco resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre  
 gel de sílice con EtOAc al 10 % en EtOAc para proporcionar 5-(DL-treo-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-  
 il)propan-2-ilcarbamoil)pentilcarbamato de terc-butilo EBE 06102 (0,41 g, 52 % de rendimiento) como un sólido  
 blanco.



45 EBE 06102

PM: 448,56; Rendimiento: 52,0 %; Sólido blanco.

R<sub>f</sub> 0,10 (EtOAc:MeOH = 90:10).

50 <sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,10-1,12(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,35-1,55 (m, 11H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> & CH<sub>2</sub>), 1,72-1,92 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2,05-2,22  
 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,40 (d, 2H, J = 9,3 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,05 (q, 2H, J = 6,6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,20-3,28 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3,32-3,50 (m,  
 2H, NCH<sub>2</sub>), 3,62-3,72(m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 4,79 (bs, 1H, NH), 4,97 (dd, 1H, J = 8,7, 4,1 Hz, NCH), 5,07 (d, 1H, J = 4,1 Hz,  
 OCH), 5,40 (bs, 1H, NH), 6,74 (d, 1H, J = 8,4 Hz, OH), 7,35 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH), 8,56 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH).

55 <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 24,0, 25,0, 26,1, 28,4, 29,6, 35,9, 36,9, 40,3, 46,1, 46,9, 54,9, 72,9, 79,0, 121,3, 148,8, 149,6,  
 156,1, 169,0, 173,2.

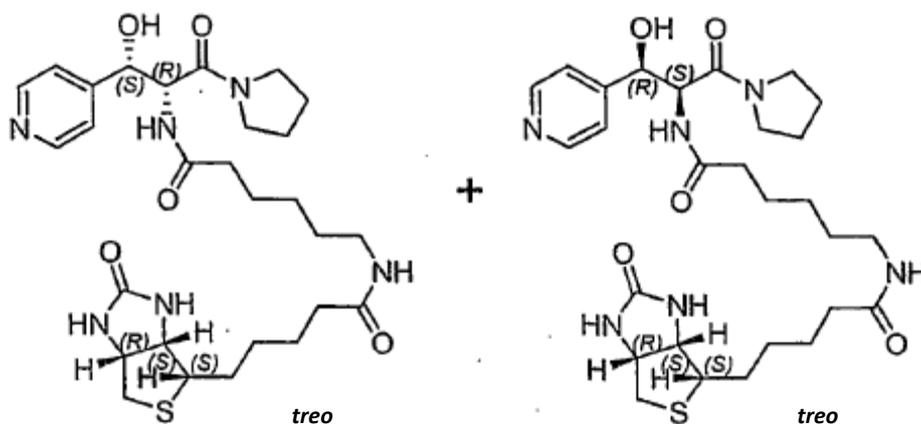
MS-ESI m/z (% int. rel.): 449,1 ([MH]<sup>+</sup>, 20).

HPLC: Procedimiento A, detección UV 254 nm, EBE 06102 RT = 4,1 min, área pico 99,9 %.

60 6-(5-((3aR,6S,6aS)-hexahidro-2-oxo-1H-tieno[3,4-d]imidazol-6-il)pentanamido)-N-((1R,2S)-&-(1S,2R)-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)hexanamidas Compuesto 50.

A una solución de 5-(DL-treo-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamoil)pentilcarbamato

EBE 06102 (0,370 g, 0,824 mmol), en MeOH (1 mL) se agregó una solución de HCl (4,2 M) en EtOAc (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y los extractos volátiles se evaporaron para proporcionar un aceite bruto marrón EBE 06104 (0,221 g, 63 % de rendimiento bruto) que se usó sin purificación en la siguiente etapa. A una suspensión de EBE 06104 (0,221 g, 0,522 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) se agregó trietilamina (0,217 mL, 1,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se enfrió en un baño de hielo con agitación continua. Una solución de biotina (0,14 g, 0,574 mmol) y BOP (0,309 g, 0,574 mmol) se preparó previamente en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) y se agregó por goteo durante 5 min. La mezcla se agitó durante 2 h a 0°C y 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se repartió entre NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y n-butanol. La fase de n-butanol se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado y se evaporó a sequedad. El producto deseado se aisló utilizando cromatografía en columna (EtOAc:MeOH:NH<sub>4</sub>OH = 70:28:2) para proporcionar el Compuesto 50 (mezcla diastereoisomérica en proporción 1:1, 0,160 g, 53% de rendimiento) como un sólido blanco.



#### Compuesto 50

PM: 574,74; Rendimiento: 53 %; Sólido blanco; Pf (°C): 64,3.

R<sub>f</sub>: 0,2 (EtOAc:MeOH:NH<sub>4</sub>OH = 70:28:2).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,17-1,32 (m, 2H), 1,40-1,60 (m, 4H), 1,60-1,90 (m, 6H), 1,90-2,10 (m, 4H), 2,15-2,30 (m, 4H), 2,74 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 2,91 (dd, J = 4,8 Hz, 12,8 Hz), 2,95-3,10 (m, 1H), 3,10-3,45 (m, 4H), 3,60-3,72 (m, 1H), 4,34 (dd, 1H J = 4,4 Hz J = 7,5 Hz), 4,50-4,58 (m, 1H), 4,85-4,95 (m, 1H), 5,02-5,08 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,50-6,15 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,67 (q, 1H, J = 8,12 Hz), 8,55 (d, 2H, J = 5,8 Hz).

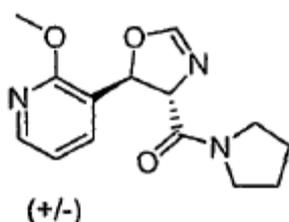
MS-ESI m/z (% int. rel.): 575,3 ([MH]<sup>+</sup>, 70).

HPLC: Procedimiento A, detección UV 254 nm, Compuesto 50 RT = 3,61 min, área pico 97,2 %.

#### Preparación del compuesto 49.

##### trans-(4,5-Dihidro-5-(2-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01014.

Se preparó BAL 01014 de conformidad con el procedimiento D utilizando 2-metoxi-3-piridinacarboxaldehído (0,64 ml, 5,43 mmol), KOH (0,305 mg, 5,43 mmol) en metanol (5 mL) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,75 g, 5,43 mmol). Después de reaccionar se obtuvo *trans*-(4,5-dihidro-5-(2-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01014 (0,74 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco.



#### BAL 01014

PM: 275,30; Rendimiento: 50 %; Sólido blanco; Pf (°C): 110,1.

Rf 0,25 (EtOAc).

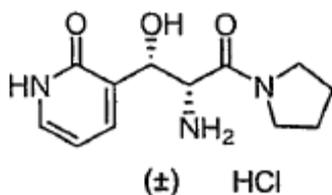
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,82-2,10 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 3,40-3,62 (m, 3 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,80-3,90 (m, 3 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,93 (s, 3H, OMe), 4,61 (dd, 1H,  $J = 7$  Hz,  $J = 2$  Hz, CH-N), 6,14 (d, 1H,  $J = 7$  Hz, CH-O), 6,90 (dd, 1H,  $J = 7,3$  Hz,  $J = 5$  Hz, ArH), 7,02 (d, 1H,  $J = 2$  Hz, OCH=N), 7,60 (dd, 1H,  $J = 7,3$  Hz,  $J = 1,7$  Hz, ArH), 8,13 (dd, 1H,  $J = 5$  Hz,  $J = 1,8$  Hz, ArH).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 24,3, 26,1, 46,3, 46,6, 53,5, 73,5, 78,1, 116,8, 122,2, 135,2, 146,5, 155,3, 160,5 y 167,4.

MS-ESI m/z (% int. rel.): 276,1 ( $[\text{MH}]^+$ , 42).

HPLC: Procedimiento A, detección UV 254 nm, BAL 01014 RT = 3,63 min, área pico 97,2 %.

#### Hidrocloruro de 3-(DL-*treo*-2-Amino-1-hidroxi-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-1*H*-piridin-2-ona Compuesto 49.

Se disolvió *trans*-(4,5-dihidro-5-(2-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01014 (0,684 g, 2,487 mmol) en metanol (10 mL). Una solución de ácido clorhídrico (37 %, 0,6 mL) se agregó mediante una jeringa a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 22 h a reflujo. El residuo se concentró, se trituró con EtOAc y se filtró para obtener un sólido amarillo claro de hidrocloruro de 3-(DL-*treo*-2-amino-1-hidroxi-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-1*H*-piridin-2-ona Compuesto 49 (136 mg, 19,0 % de rendimiento).



Compuesto 49

PM: 287,74; Rendimiento: 19,0 %; Sólido amarillo claro; Pf ( $^{\circ}\text{C}$ ): 180,

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 1,82-2,09 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3,35-3,80 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4,63 (s, 1H, CH-N), 5,17 (s, 1H, CH-O), 6,56 (t, 1H, ArH), 7,5 (d, 1H,  $J = 6,1$  Hz, ArH), 7,86 (d, 1H,  $J = 6,5$  Hz, ArH).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 24,2, 26,0, 46,6, 46,6, 75,8, 79,7, 127,3, 127,5, 127,9, 129,4, 130,0, 132,3, 133,2, 148,1, 148,4, 155,3, 166,2, MS-ESI m/z (% int. rel.): 252,1 ( $[\text{MH}]^+$ , 18), 163,0 (100).

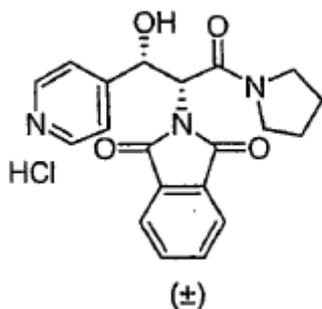
HPLC: Procedimiento A, detección UV 254nm, Compuesto 49 RT = 1,13 min, área pico 84,0 %.

#### Preparación del compuesto 300.

#### Hidrocloruro de ( $\pm$ )-*treo*-2-ftalimida-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 300.

Se trató dihidrocloruro de ( $\pm$ )-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22 (0,51 g, 1,64 mmol) con 20 mL de una solución acuosa 1N de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y se extrajo (5 x 40 mL) con una mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH = 90:10, la solución se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó para obtener la base libre del Compuesto 22 (0,323 g, 82,5 % de rendimiento) como un sólido blanco.

En un recipiente de fondo redondo de 10 mL se agregó anhídrido ftálico (0,203 mg, 1,373 mmol) a la base libre del compuesto 22 (0,323 g, 1,37 mmol), la mezcla se calentó desde  $65^{\circ}\text{C}$  a  $145^{\circ}\text{C}$  y se agitó 5 min a  $145^{\circ}\text{C}$ . Después de enfriar se obtuvo una goma amarilla negruzca como un producto bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc:MeOH = 100:0 a 90:10). Después de la evaporación de los disolventes, un sólido blanco ( $\pm$ )-*treo*-2-ftalimida-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona BLE 04156A se obtuvo como un sólido blanco (0,15 g, 30 % de rendimiento). A ( $\pm$ )-*treo*-2-ftalimida-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona BLE 04156A (0,135 g, 0,37 mmol) se agregó una solución 0,1 N de HCl en isopropanol (10 mL) y la mezcla se evaporó a sequedad a  $28^{\circ}\text{C}$  en un evaporador rota torio y en bomba de alto vacío. Se obtuvo hidrocloruro de ( $\pm$ )-*treo*-2-ftalimida-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona compuesto 300 (0,147 g, 24,5 % de rendimiento) como un sólido blanco.



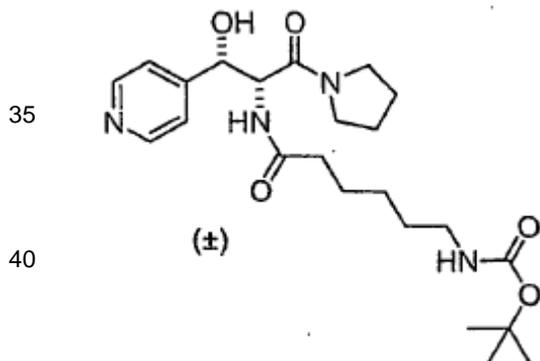
## Compuesto 300

- 5  
 PM: 401,84; Rendimiento: 24,5 %; Sólido blanco; Pf (°C): 201,8  
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1,60-1,90 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 2,95-3,09 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N), 3,30-3,47 (m, 3H, CH<sub>2</sub>N), 5,30 (d, 1H, J = 7,9 Hz, CH), 5,82 (d, 1H, J = 7,9 Hz, CH), 7,80 (m, 4H, ArH), 8,25 (d, 2H, J = 5,4 Hz, ArH), 8,81 (d, 2H, J = 5,2 Hz, ArH).  
 10 <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 24,7, 27,1, 47,7, 47,8, 58,0, 70,6, 12,4,8 (2xC), 127,5 (2xC), 132,6 (2xC), 136,1 (2xC), 142,5 (2xC), 164,9, 166,5, 168,8.  
 MS-ESI m/z (% int. rel.): 366,0 ([MH]<sup>+</sup>, 22), 219,1 (100), 148,0 (47).  
 HPLC: Procedimiento A, detección UV 254 nm, RT = 3,88 min, área pico 98,7 %.

15 Preparación del compuesto 301.5-((±)-Treo-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamoil)pentilcarbamato de terc-butilo Compuesto 237.

- 20 A una solución de ácido *N*-Boc-amino-hexanoico (342 mg, 1,48 mmol) en THF (10 mL) se agregó *N*-metilmorfolina (163 μL, 1,48 mmol). La solución se agitó durante 5 min, se enfrió a -15 °C y se trató por goteo con cloroformato de iso-butilo (211 μL, 1,48 mmol). Esta solución se agregó mediante una cánula de acero inoxidable a una solución de dihidrocloruro de (±)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22 (500 mg, 1,48 mmol) y *N*-metil-morfolina (489 mg, 1,47 mmol) en THF (10 mL) a -15 °C. La mezcla de reacción se dejó  
 25 durante 0,5 h a -15 °C seguido de 2 h a 25 °C con agitación continua. Después de evaporar el disolvente, el residuo se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O, se lavó con NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>) con un gradiente de 0 % a 10 % [v/v] de MeOH en EtOAc para proporcionar 5-((±)-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamoil)pentilcarbamato de *terc*-butilo Compuesto 237 (455 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco.

30



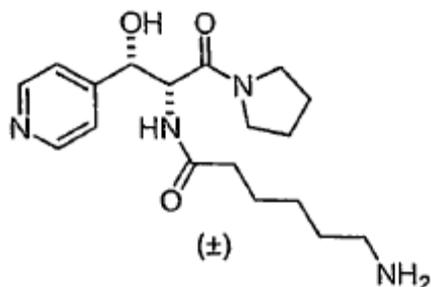
## Compuesto 237

- PM: 448,6; Rendimiento: 69 %; Sólido blanco  
 R<sub>f</sub>: 0,20 (EtOAc:MeOH = 90: 10).  
 50 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1,05-1,15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,35-1,55 (m, 13H, 2xCH<sub>2</sub> + C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,75-1,95 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 2,00-2,20 (m, 2H, O=CCH<sub>2</sub>), 3,05 (q, 2H, J = 6,7 Hz, N-CH<sub>2</sub>), 3,20-3,35 (m, 1H, N-CH), 3,38-3,50 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3,65-3,75 (m, 1H, N-CH), 4,72 (bs, 1H, NH), 4,98 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 3,6 Hz), 5,08 (d, 1H, J = 3,3 Hz, OCH), 5,23 (bs, 1H, OH), 6,50 (d, 1H, J = 8,7 Hz, NH), 7,35 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH), 8,58 (d, 2H, J = 4,6 Hz, J = 1,4 Hz, ArH).  
 55 MS-ESI m/z (% int. rel.): 449,2 ([MH]<sup>+</sup>, 30), 349,2 (100).  
 HPLC: Procedimiento A, detección a 254 nm, RT = 4,03 min, área pico 99,9 %.

6-Amino-N-((±)-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)hexanamida Compuesto 238.

- 60 A una solución de 5-((±)-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamoil)pentilcarbamato de *terc*-butilo Compuesto 237 (81 mg, 0,181 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) se agregó TFA (2 mL) a 0 °C y se agitó durante 2 h a 0 °C. Todos los extractos volátiles se evaporaron para proporcionar un residuo que se trató con una suspensión de Amberlite-400 (OH<sup>-</sup>) en MeOH. Después de filtrarse, el filtrado se evaporó y el producto se aisló mediante

5 cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH =10:5:0,4 para proporcionar 6-amino-*N*-((±)-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)hexaanamida Compuesto 238 (40 mg, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco.



20 Compuesto 238

PM: 448,6; Rendimiento: 64 %; Sólido blanco; Pf (°C): 134,4

R<sub>f</sub>: 0,30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH =10:5:0,4).

25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,12-1,30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,30-1,50(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,50-1,65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,65-1,95 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2,10-2,30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,55-2,70 (t, 2H, J = 6,9 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,10-3,20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,28-3,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,60-3,70 (m, 1H, CH), 4,95 (dd, 1H, J = 5,1 Hz, J = 8,4Hz, O-CH), 5,02 (d, 1H, J = 5,0 Hz, OH), 7,11 Hz (d, J = 8,48 Hz, 1H, ArH), 7,35 (dd, 2H, J = 4,4 Hz, J = 1,5 Hz, ArH), 8,55 (dd, J = 1, 5 Hz, J = 4,6 Hz, 2H, ArH).

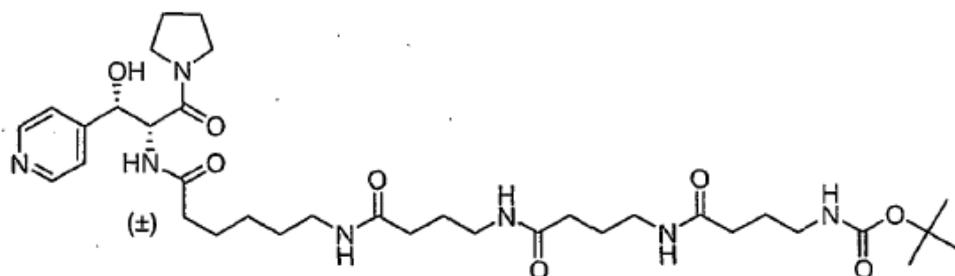
30 <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 24,0, 25,1, 25,8, 25,9, 32,5, 35,8, 41,7, 46,0, 46,9, 55,6, 72,6, 121,3 (2xC), 149,2, 149,5 (2xC), 168,9, 173,7.

Terc-butil éster del ácido (±)-*treo*-{3-[3-(3-[5-[1-(Hidroxi-piridin-4-il-metil)-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil]-pencilcarbamoil]-propilcarbamoil]-propil}-carbámico TTA 08156.

35 Se agitó Boc-GABA-GABA-GABA-OH (354 mg, 0,95 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (40 mL) con Et<sub>3</sub>N (0,3 mL, 2,1 mmol) y HOBT (145 mg, 1,05 mmol) a 4 °C durante 5 min bajo nitrógeno. Se agregó EDC (205 mg, 1,05 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min a 4 °C. Se agregó por goteo 6-amino-*N*-((±)-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)hexaanamida (333 mg, 0,95 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (20 mL) y la mezcla se agitó a 4 °C durante 2 h y 15 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se agregó salmuera (30 mL) y el producto se extrajo mediante CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL). La capa orgánica se lavó con una solución de NaOH 2 N, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de filtrarse, la solución se evaporó y se secó para proporcionar un aceite amarillo bruto (420 mg). Después de purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 85:15) se obtuvo éster *terc*-butilico del ácido

40 (±)-*treo*-{3-[3-(3-[5-[1-(hidroxi-piridin-4-il-metil)-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil]-pencilcarbamoil]-propilcarbamoil)-propil}-carbámico TTA 08156 (260 mg, 39 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

45



TTA 08156

60 PM: 703,87; Rendimiento: 39 %; Aceite amarillo claro.

R<sub>f</sub>: 0,20 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH= 9:1).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,17-1,25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,40-1,56 (m, 13H, 2xCH<sub>2</sub>, 3xCH<sub>3</sub>), 1,73-1,85 (m, 10H, 5xCH<sub>2</sub>), 2,13-2,29 (m, 8H, 4xCH<sub>2</sub>CO), 2,40 (s, 1H, OH), 3,09-3,67 (m, 12H, 6xCH<sub>2</sub>-N), 4,91 (dd, 1H, *J* = 4,9 Hz, *J* = 8,5 Hz, CH-N), 5,05 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz, CH-O), 5,15 (t, 1H, *J* = 5,8 Hz, NH), 7,01-7,04 (m, 1H, NH), 7,14 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz, NH), 7,33 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz, NH), 7,37 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, ArH), 8,55 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, ArH).

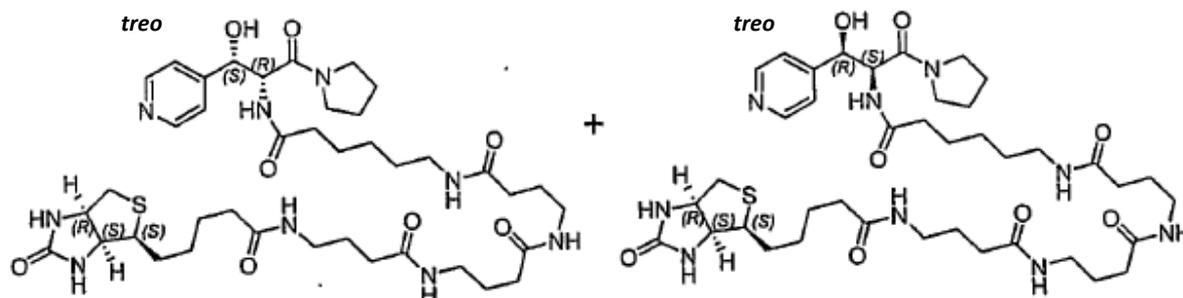
<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 24,0, 24,9, 25,6, 25,8, 26,1, 26,5, 28,4 (3xC), 29,0, 33,5, 33,7, 35,8, 38,6, 38,8, 39,1, 39,6, 46,1, 46,8, 55,6, 72,7, 79,5, 121,5 (x2), 149,1, 149,5 (x2), 156,7, 168,8, 173,1, 173,3, 173,4, 173,5.

MS-ESI *m/z* (% int. rel.): 704,3 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

HPLC: Procedimiento A, detección UV 254 nm, TTA 08156 RT = 3,90 min, área pico 99,0 %.

6-5-((3*aR*,6*S*,6*aS*)-hexahidro-2-oxo-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-6-il)-pentanoilamino)-butirilamino-butirilamino-butirilamino-*N*-((1*R*,2*S*)-& (1*S*,2*R*)-1-hidroxi-3-oxo-3-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)hexanamidas Compuesto 301.

Se agitó éster terc-butílico del ácido (±)-*treo*-{3-[3-(3-[1-(hidroxi-piridin-4-il-metil)-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil]-pentilcarbamoil)-propilcarbamoil]-propilcarbamoil]-propil}-carbámico TTA 08156 (260 mg, 0,37 mmol) en MeOH (5 mL) con HCl al 37% (0,3 mL, 3,70 mmol) durante 15 min a 40 °C. Se evaporó el MeOH y el residuo se secó al vacío. Se lavó el Amberlite IRA-400 (Cl<sup>-</sup>) (6 mL, 8,4 mmol) sucesivamente con agua (2x10 mL), NaOH 0,5 N (3x20 mL), agua (2x10 mL) y MeOH (3x10 mL). El residuo obtenido previamente y el Amberlite lavado se agitaron en MeOH (30 mL) durante 5 min a temperatura ambiente. Después de filtrarse, se evaporó el MeOH para proporcionar amina en forma de base libre (210 mg, 94 % de rendimiento). Se disolvió biotina (95 mg, 0,38 mmole) en una mezcla de CHCl<sub>3</sub>/DMF (40 mL/10 mL) y Et<sub>3</sub>N (0,11 mL, 0,77 mmol), se agregaron HOBT (53 mg, 0,38 mmol) y EDC (75 mg, 0,38 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La amina que se obtuvo anteriormente (210 mg, 0,35 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (10 mL) se agregó por goteo y la mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se agregaron salmuera (40 mL), NaOH 2N (10 mL), CHCl<sub>3</sub> (50 mL) y el producto se extrajo mediante 3 extracciones adicionales de una mezcla de CHCl<sub>3</sub>/DMF (50 mL/10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó para proporcionar aceite amarillo bruto (160 mg, 52 % de rendimiento). El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> = 95:5:0,1 a 85:15:0,3) para obtener, después de la evaporación, 6-5-((3*aR*,6*S*,6*aS*)-hexahidro-2-oxo-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-6-il)-pentanoilamino)-butirilamino-butirilamino-butirilamino-*N*-((1*R*,2*S*)-& (1*S*,2*R*)-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)hexanamidas (mezcla diastereoisomérica de proporción 1:1) como un aceite amarillo claro (45 mg, 15 % de rendimiento).



Compuesto 301.

PM: 830,05; Rendimiento: 15 %; Aceite amarillo claro.

R<sub>f</sub> 0,30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> = 85:15:0,3).

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1,26-1,82 (m, 22H, 11xCH<sub>2</sub>), 2,18-2,25 (m, 10H, 5xCH<sub>2</sub>CO), 2,70 (d, 1H, *J* = 12,7 Hz, CH<sub>2</sub>-S), 2,92 (dd, 1H, *J* = 4,8 Hz, *J* = 12,7 Hz, CH<sub>2</sub>S), 3,06-3,80 (m, 13H, 6xCH<sub>2</sub>-N, CH-S), 4,29 (dd, 1H, *J* = 4,4 Hz, *J* = 7,8 Hz, CH-N), 4,48 (dd, 1H, *J* = 4,9 Hz, *J* = 7,8 Hz, CH-N), 4,82 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz, CH-N), 5,01 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz, CH-O), 7,49 (d, 2H, *J* = 5,5 Hz, ArH), 8,5 (d, 2H, *J* = 4,6 Hz, ArH).

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 25,0, 26,5, 26,8, (2xC), 26,9 (2xC), 27,5, 29,5, 29,8, 30,1, 34,3, 34,4 (2xC), 36,4, 36,8, 39,8, 39,9, 40,1, 41,1, 47,2, 47,3, 57,1, 58,3, 61,6, 63,4, 73,1, 74,2, 123,5 (2xC), 149,9 (2xC), 152,8, 166,1, 170,0, , 175,3, 175,4 (2xC), 176,0, 176,1,

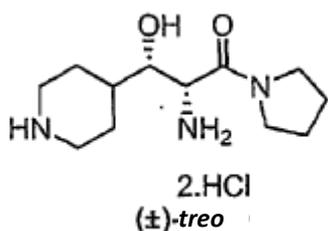
MS-ESI *m/z* (% int. rel.): 830,2, ([MH]<sup>+</sup>, 85), 219,1 (100).

HPLC: Procedimiento A, detección UV 254 nm, RT = 3,70 min, área pico 99,8 %.

Preparación del compuesto 302.

Dihidrocloruro de (±)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piperidin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 302.

Se agitó dihidrocloruro de (±)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piperidin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22 (500 mg, 1,61 mmol) en AcOH (10 mL) con hidrato de PtO<sub>2</sub> típico (contenido Pt 79-84%, 100 mg) bajo hidrógeno a presión atmosférica durante 24 h a temperatura ambiente. Después de filtrarse en Celite<sup>®</sup> 545, el filtrado se evaporó y el residuo se secó al vacío para proporcionar un sólido beige (450 mg, 88,2 % de rendimiento). El producto en bruto se agitó en MeOH (50 mL) con Amberlite (Cl-) IRA-400 (9 mL, 12,7 mmol lavado anteriormente con NaOH 0,5 N, agua y MeOH) a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se filtró, el filtrado se evaporó y la forma de base libre se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:20 % NH<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O = 70:30:8) para proporcionar (±)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piperidin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona TTA 08144A (226 mg, 58 % de rendimiento). El tratamiento de HCl en MeOH proporcionó dihidrocloruro de (±)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piperidin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 302 (190 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco.



## Compuesto 302

PM: 314,25; Rendimiento: 28,0 %; Sólido blanco; Pf (°C): 197,5

R<sub>f</sub> 0,20 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:20 % NH<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O = 70:30:8, base libre). <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1,57-2,00 (m, 9H, 4xCH<sub>2</sub> & CH), 2,94-3,08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 3,46-3,77 (m, 7H, 3xCH<sub>2</sub>-N, CH-N), 4,33 (s, 1H, CH-O). <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 22,5, 23,4, 24,1, 24,7, 35,2, 42,2, 42,5, 45,4, 45,5, 52,0, 69,8, 164,6,

MS-ESI m/z (% int. rel.): 242,2 ([MH]<sup>+</sup>, 45), 129,1 (100).

HPLC: Procedimiento A, detección UV 214 nm, RT = 0,70 min, área pico 98,0 %.

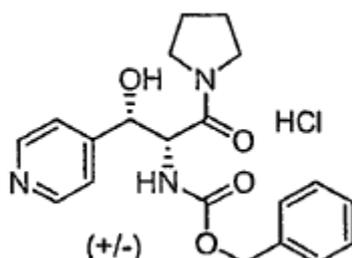
Preparación del compuesto 70

Procedimiento D (en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):

A una solución agitada de dihidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piperidin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22 (0,15 g, 0,49 mmol) en 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a +4 °C se agregaron trietilamina (200 µl, 1,45 mmol) y muy lentamente ácido cloruro en 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y carbonato de sodio acuoso 1N. Se evaporó la capa orgánica y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc:MeOH = 95:5). La sal hidrocloreto se obtuvo en MeOH a 0 °C con HCl 0,3 M en dietiléter para proporcionar el compuesto después de evaporar los disolventes y secar el compuesto acilado.

Hidrocloreto de DL-*treo*-3-hidroxi-1-oxo-3-(piperidin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de bencilo Compuesto 58.

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento D con cloroformato de bencilo (91 mg, 0,53 mmol). Después del proceso, se obtuvo hidrocloreto de DL-*treo*-3-hidroxi-1-oxo-3-(piperidin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de bencilo Compuesto 58 como un sólido blanco (90 mg, 46 % de rendimiento).



## Compuesto 58

PM: 405,9; Rendimiento: 46,0 %; Sólido blanco; Pf (°C): 185,3.

R<sub>f</sub>: 0,38 (MeOH:EtOAc = 10:90) base libre.

5 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1,87-2,03 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3,40-3,48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3,56-3,62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 4,85-5,04 (m, 3H, CH<sub>2</sub>O, CHO), 5,39 (d, 1H, J = 2,8 Hz, NH), 7,26-7,36 (m, 5H, ArH), 8,12 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH), 8,69 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH).

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 25,0, 27,0, 47,5, 48,0, 58,8, 67,9, 72,7, 126,6 (2xC), 129,1, 129,2, 129,5, 138,1, 141,9 (2xC), 158,1, 164,4, 169,2, MS-ESI m/z (% int. rel.): 370,1 ([MH]<sup>+</sup>, 15), 219,0 (100).

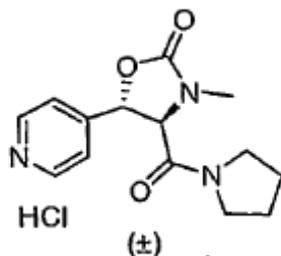
10 HPLC: Procedimiento A, detección UV 254 nm, Compuesto 58 RT = 4,10 min, área pico 99,8 %.

Hidrocloruro de *trans*-3-metil-5-piridin-4-il-4-(pirrolidina-1-carbonil)-oxazolidin-2-ona Compuesto 70.

15 A una solución agitada de base libre de DL-*treo*-3-hidroxi-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidina-1-il)propan-2-ilcarbamato Compuesto 58 (0,10 g, 0,27 mmol) en una mezcla de DMSO:DMF (2 mL:0,2 mL) a 6 °C se agregaron lentamente *tert*-BuOK (38 mg, 0,33 mmol) y sulfato de dimetilo (26 μL, 0,27 mmol). La mezcla se agitó 15 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se repartió entre agua helada (5 mL), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1M (2 mL) y acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de eliminar el acetato de etilo mediante evaporación, el producto bruto se secó para proporcionar la base libre bruta como un aceite. La sal hidrocloruro se obtuvo en MeOH a 0 °C utilizando una solución 0,3 M de HCl en dietiléter. Después de precipitarse en dietiléter, se obtuvo hidrocloruro de *trans*-3-metil-5-piridin-4-il-4-(pirrolidina-1-carbonil)-oxazolidin-2-ona como un sólido amarillo claro (80 mg, 95 % de rendimiento). La cristalización adicional en EtOAc:MeOH (10:1) proporcionó el compuesto 70 como un sólido blanco (16 mg, 20 % de rendimiento).

25

30



## 35 Compuesto 70

PM: 311,76; Rendimiento: 20 %; Sólido blanco; Pf (°C): 168,6.

R<sub>f</sub>: 0,15 (EtOAc:MeOH = 95:5), base libre.

40 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1,90-2,10 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 2,84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,47-3,70 (m, 4H, CH<sub>2</sub>N), 4,82 (m, 1H, CH), 5,89 (m, 1H, CH), 8,17 (m, 2H, ArH), 8,97 (m, 2H, ArH).

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 24,9, 27,1, 30,2, 48,1, 64,9, 76,3, 125,6 (2xC), 143,8 (2xC), 159,1, 160,1, 167,3.

MS-ESI m/z (% int. rel.): 276,1 ([MH]<sup>+</sup>, 25), 177,1 (100).

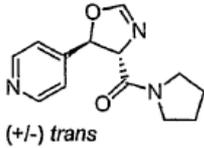
HPLC: Procedimiento A, detección UV 254 nm, Compuesto 70 RT = 2,00 min, área pico 97,0 %.

45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula

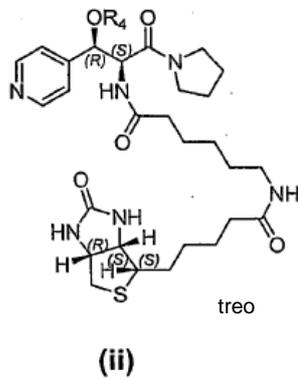
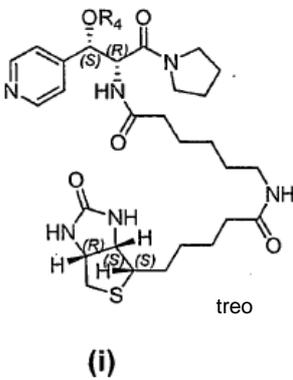
5



10 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

2. Un compuesto de fórmula (i) o (ii)

15



20

25

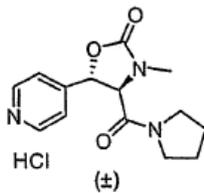
en las cuales  $R_4$  es H, alquilo de 1 a 6 carbonos o  $CO-R_5$ , en el cual  $R_5$  es alquilo de 1 a 6 carbonos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

30

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2 en el cual  $R_4$  es H.

4. Un compuesto de fórmula

35

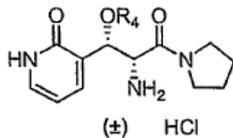


40

o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

5. Un compuesto de fórmula

45



50

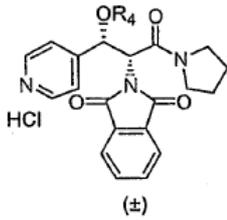
en la cual  $R_4$  es H, alquilo de 1 a 6 carbonos o  $CO-R_5$ , en el cual  $R_5$  es alquilo de 1 a 6 carbonos o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

55 6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 5 en el cual  $R_4$  es H.

7. Un compuesto de fórmula

60

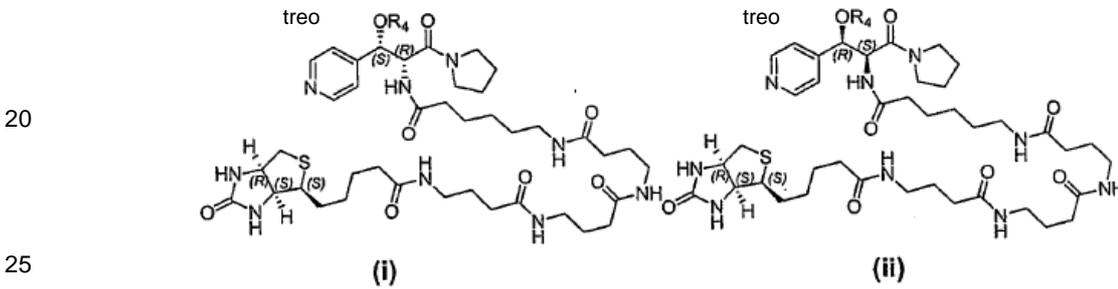
5



10 en la cual R<sub>4</sub> es H, alquilo de 1 a 6 carbonos o CO-R<sub>5</sub>, en el cual R<sub>5</sub> es alquilo de 1 a 6 carbonos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 7 en el cual R<sub>4</sub> es H.

15 9. Un compuesto de fórmula (i) o (ii)



25

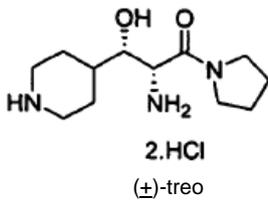
en las cuales R<sub>4</sub> es H, alquilo de 1 a 6 carbonos o CO-R<sub>5</sub>, en el cual R<sub>5</sub> es alquilo de 1 a 6 carbonos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

30

10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 9 en el cual R<sub>4</sub> es H.

11. Un compuesto de fórmula

35



40

en la cual R<sub>4</sub> es H, alquilo de 1 a 6 carbonos o CO-R<sub>5</sub>, en el cual R<sub>5</sub> es alquilo de 1 a 6 carbonos o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

45

12. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 11 en el cual R<sub>4</sub> es H.

13. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento del dolor en un mamífero.

50

14. Uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor en un mamífero.