

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 904**

51 Int. Cl.:

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 31/5375 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10155753 .6**

96 Fecha de presentación: **25.01.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **2198864**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.06.2010**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que tienen un efecto analgésico y contienen 1-bencil-1-hidroxi-2,3-diamino-propil aminas, amidas del ácido 3-bencil-3-hidroxi-2-amino propiónico o compuestos relacionados**

30 Prioridad:
26.01.2005 US 647271

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.05.2012

73 Titular/es:
**ALLERGAN, INC.
2525 DUPONT DRIVE
IRVINE, CA 92613, US**

72 Inventor/es:
**Leblond, Bertrand;
Beausoleil, Eric;
Taverne, Thierry;
Donello, John E. y
Schweighoffer, Fabien (Jaques)**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 380 904 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

Composiciones farmacéuticas que tienen un efecto analgésico y contienen 1-bencil-1-hidroxi-2,3-diamino-propil aminos, amidas del ácido 3-bencil-3-hidroxi-2-amino propiónico o compuestos relacionados

Antecedentes de la invención

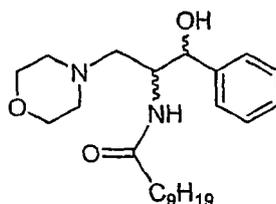
- 5 Reivindicación de Prioridad: La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos con número de serie 60/647.271 presentada el 26 de enero de 2005.

Campo de la Invención

10 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen 1-bencil-1-hidroxi-2,3-diamino-propil aminos, amidas del ácido 3-bencil-3-hidroxi-2-amino-propiónico o compuestos relacionados, para usar como analgésicos.

Técnica Antecedente

15 El 1-fenil-2-decanoilamino-3-morfolin-1-propanol (PDMP) se descubrió por Vunam, R. R. y Radin, N., Chem. Phys. Lipids, 26, 265-278, 1980. La preparación de PDMP se describe por Inokuchi, J. y col., J. Lipid Res. 28, 565-571, 1987; Radin, A. y col., NeuroProtocols, 3(2), 145-55, 1993; Radin, A. y col., J. Lipid Res. 36, 611-621, 1995 y documento US 5916911.

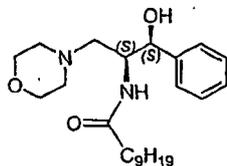


PDMP

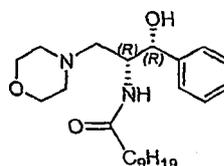
mezcla de isómeros
DL-eritro y DL-treo

20 Estos derivados inhiben la formación de glucosilceramida (GlcCer) mediante la inhibición de la enzima GlcCer sintasa, disminuyendo así el nivel de glicosilceramidas. Los isómeros más activos tienen la configuración *R,R*-(D-treo). Se producen cuatro enantiómeros durante la síntesis. Como sólo son activos los enantiómeros D-treo en la inhibición de la glucosilceramida sintasa, la resolución de los inhibidores de D-treo activos se realizó por cromatografía quiral.

Además, D-treo-PDMP tiene actividad antitumoral a través de la inhibición de la biosíntesis de glicosilceramidas como se describe por Inokuchi J., Cancer Letters 38(1-2), 23-30, 1987.



L-treo-PDMP



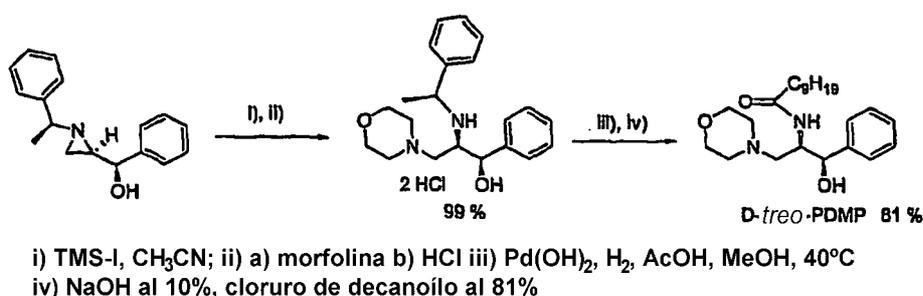
D-treo-PDMP

25 Además, también se ha informado de que D-treo-PDMP suprime la función sináptica por Mizutani A. y col., Biochem. Biophys. Res. Commun., 222, 494-498, 1996.

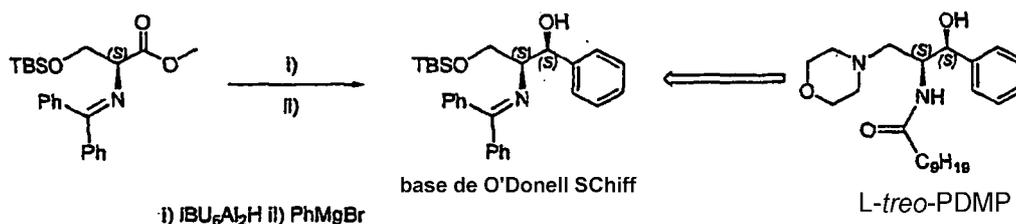
30 La preparación de D-treo-PDMP enantioméricamente puro se ha informado por Mitchell, Scott A. [J. Org. Chem., 63 (24), 8837-8842, 1998]; Miura, T. y col., [Bioorg. Med. Chem., 6, 1481-1498, 1998]; Shin, S. y col., [Tetrahedron asymmetry, 11, 3293-3301, 2000]; documento WO 2002012185 L-treo-PDMP es un agente para tratar enfermedades neuronales, documento WO 95/05177. También se ha descrito que este compuesto es un agente para proteger el cerebro en el documento US6407064. Además, el tratamiento con L-treo-PDMP después de isquemia transitoria del prosencéfalo en ratas mejoró el déficit de una memoria espacial bien aprendida por una

tarea de laberinto de 8 brazos, lo que sugiere la posibilidad de trastornos neurodegenerativos como se describe por Inokuchi y col., Ann. N.Y. Acad. Sci., 845(1), 219-224, 1998 y el documento JP 10324671 (Seikagaku Kogyo Co.).

Una síntesis estereoselectiva de *D-treo*-PDMP enantioméricamente puro también se ha descrito por Shin, S. y col., Tetrahedron asymmetry, 11, 3293-3301, 2000 y el documento WO 2002012185. La etapa clave es la escisión regioselectiva por nucleófilos de nitrógeno, como morfolina, del enlace C(3)-N de aziridina-2-metanol enantioméricamente puros no activados.

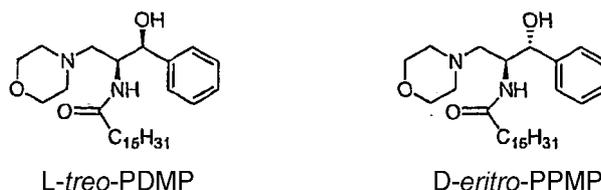


Por otro lado, la síntesis de (1*S*,2*S*)-1-fenil-2-decanoilamino-3-morfolin-1-propanol enantioméricamente puro (*L-treo*-PDMP) a partir de *L*-serina también se ha descrito por Mitchell, Scott A., J. Org. Chem., 63 (24), 8837-8842, 1998.



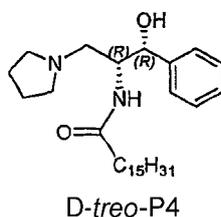
Otros procedimientos conocidos para obtener *L-treo*-PDMP se describen por Miura, T. y col., Bioorg. Med. Chem., 6, 1481-1498, 1998 y en el documento JP-A-9-216858. *L-treo*-PDMP es un agente para tratar enfermedades neuronales, documento WO 95/05177. También se describe que este compuesto es un agente para proteger el cerebro en el documento US 6407064. En general, el documento WO 95/05177 (que corresponde al documento EP 0 720 852) desvela el uso de derivados de 2-acilaminopropanol para el tratamiento de enfermedades neuronales. Son ejemplos de estas enfermedades, *inter alia*, enfermedades del sistema nervioso periférico, por ejemplo polineuropatía provocada por cacoquimia, neuropatía mecánica y neuropatía tóxica. Además de *L-treo*-PDMP, se describen otros estereoisómeros de PDMP tales como *DL-eritro*-PDMP y *D-treo*-PDMP. Además, el tratamiento con *L-treo*-PDMP después de isquemia transitoria del prosencéfalo en ratas mejoró el déficit de una memoria espacial bien aprendida por una tarea de laberinto de 8 brazos, sugiriendo un potencial para trastornos neurodegenerativos como se describe por Inokuchi y col., Ann. N.Y. Acad. Sci., 845(1), 219-224, 1998 y el documento JP 10324671 (Seikagaku Kogyo Co.).

Las síntesis de (1*S*,2*S*)-*treo*- y (1*R*,2*S*)-*eritro*-1-fenil-2-palmitoilamino-3-*N*-morfolin-1-propanol (PPMP) se describieron partiendo del aldehído de Garner de *L*-serina, por Nishida, A., Synlett, 4, 389-390, 1998.

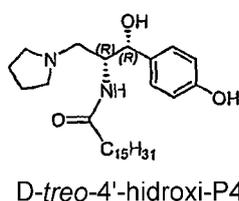


Los compuestos con grupos acilo grasos de cadena larga (en lugar de decanoílo) se han encontrado sustancialmente más eficaces como inhibidores de GCS. Los análogos de *D-treo*-1-fenil-2-palmitoilamino-3-pirrolidino-1-propanol (P4 o PPPP) se obtuvieron primero por una reacción de Mannich que se describe por Abe, A.

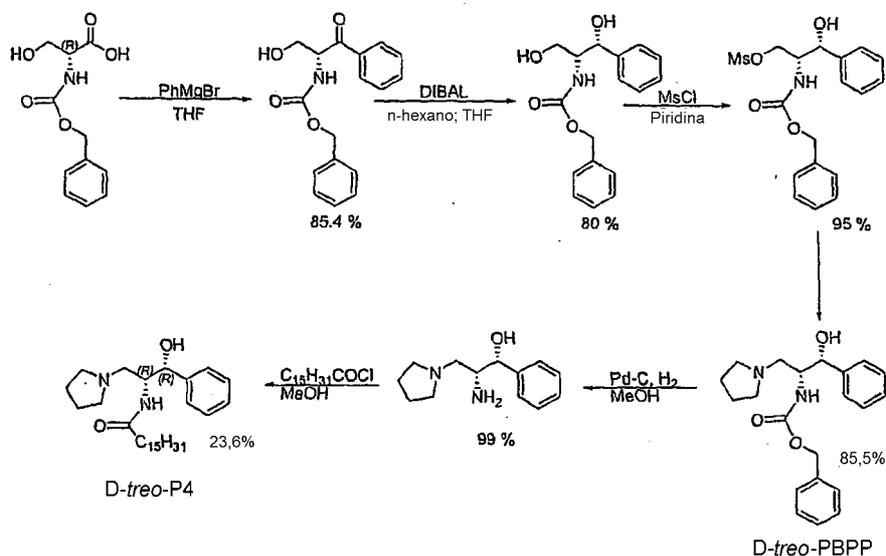
y col., J. Biochem., 111, 191-196, 1992 o los documentos US 5916911 y WO 2001004108.



5 La preparación de D-treo-4'-hidroxi-P4, uno de los inhibidores más potentes de GCS, se describió por Lee, L. y col., J. Biol. Chem., 274, 21, 14662-14669, 1999. Además, se diseñaron y ensayaron una serie series de sustituciones de dioxano. Éstas incluían homólogos 3',4'-metilendioxfenil-3',4'-etilendioxfenil- y 3',4'-trimetilendioxfenil-sustituidos.

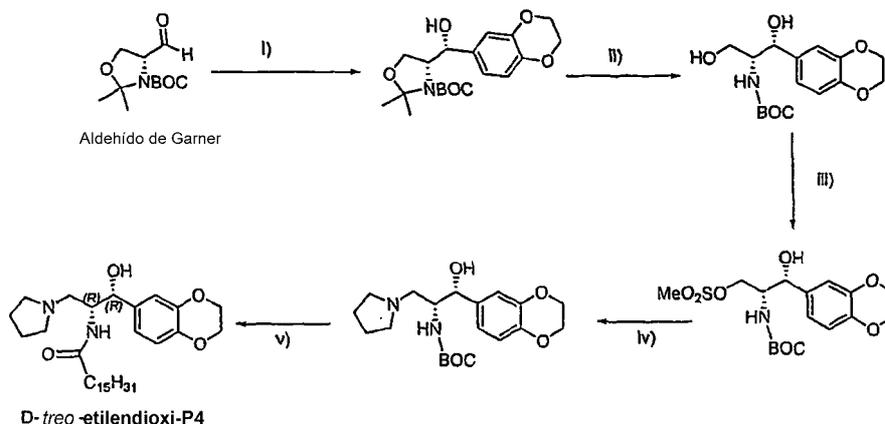


10 La síntesis de D-treo-1-fenil-2-benciloxicarbonilamino-3-pirrolidino-1-propanol enantioméricamente puro (PBPP) y D-treo-P4 y sus análogos a partir de N-benciloxicarbonil-D-serina se describió por Jimbo M. y col., J. Biochem., 127 (3), 485-91, 2000 y el documento EP 782992 (Seikagaku Kogyo Co.). PBPP se describe como un potente inhibidor de GCS.



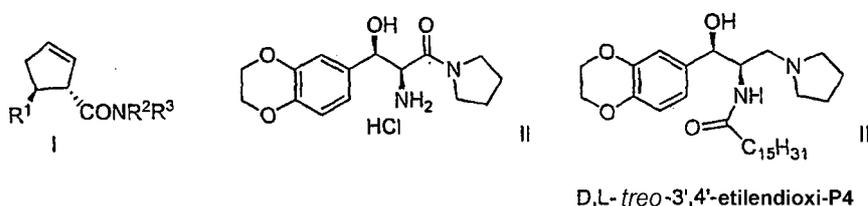
Se describieron nuevos profármacos de derivados de P4 en los documentos US 20020198240 y WO 2002062777.

15 La síntesis de D-treo-etilendioxi-P4 y D-treo-p-metoxi-P4 enantioméricamente puros se describieron por Husain A. y Ganem B., Tetrahedron Lett., 43, 8621-8623, 2002. La etapa clave son adiciones altamente *syn*-selectivas de reactivos de aril Grignard al aldehído de Garner.



i) bromuro de 3,4-etilendioxifenilmagnesio, -78°C, CuI, THF:Me₂S, 64% ii) HCl 0,1 N, THF al 82%, MsCl, Et₃N, DCM, 0°C, 85% iii) pirrolidina, DMF, 45°C, 58% iv) HCl 3 N, de 0°C a ta y después C₁₅H₃₁COCl, Et₃N, DMAP, DCM, -20°C, 87%

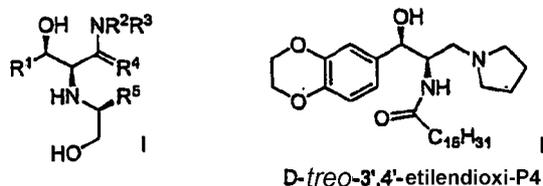
Las síntesis diastereoselectivas de análogos de P4 se describieron en los documentos US 03/0153768 y WO 2003045928 (Genzyme Corp.); las oxazolininas I [R¹ = arilo sustituido o sin sustituir; R², R³ = H, alifático sustituido o sin sustituir; NR²R³ = heterocíclico] se preparan como intermedios para inhibidores de P4 glucosiltransferasa a partir de R¹CHO y R²R³NCOCH₂CN. Por lo tanto, el iso-cianoacetato de metilo CNCH₂CO₂Me se trató con pirrolidina y la amida se trató con 1,4-benzodioxano-6-carboxaldehído, seguido de hidrólisis de la oxazolinina usando HCl en metanol, reducción del grupo ceto de la amida II usando LiAlH₄ y acilación con cloruro de palmitoílo para dar D,L-*treo*-etilendioxi-P4 III.



10 Las síntesis de análogos de P4 enantiopuros se describieron en el documento WO 2003008399 (Genzyme Corp.).

Los derivados de P4, tales como I [R¹, R⁵ = aromático sustituido o sin sustituir; R², R³ = H, alifático sustituido o sin sustituir; NR²R³ = anillo heterocíclico no aromático sustituido o sin sustituir; R⁴ = O, H₂], se prepararon para su uso terapéutico como inhibidores de GCS. Por lo tanto, el D-*treo*-etilendioxi-P4 se preparó a través de una secuencia sintética multietapa partiendo de S-(+)-Ph glicinol, fenil-α-bromoacetato, 1,4-benzodioxano-6-carboxaldehído, pirrolidina y cloruro de palmitoílo.

15



Recientemente se han sintetizado nuevos análogos de D-*treo*-P4 que tienen sustituyentes éter en el anillo aromático a partir de D-serina y se descubrió que suprimían la extensión de neurita en una línea celular embrionaria de insecto como se describe por Slavish., J. P. y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 14, 1487-1490, 2004.

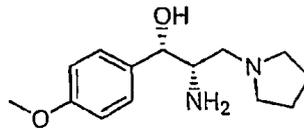
20 Las propiedades anestésicas y analgésicas de 1,4-alcoxi-fenil-2-fenil-3-morfolinopropanol y 1,4-alcoxi-fenil-2-fenil-3-pirrolidinopropanol se describieron por Vlasenko E.V. y col. Biologicheskii Zhurnal Armenii, 28(11), 18-20, 1975.

Otras referencias que sirven como antecedentes de la presente invención son las Patentes de Estados Unidos n.^{os}

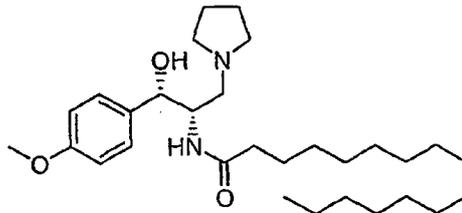
5.945.442; 5.952.370; 6.030.995 y 6.051.598; Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals (1996), 38(3), 285-97; solicitud PCT publicada WO 01/38228; y Kastron y col. Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis, Kimijas Serija (1965) (4), 474-7.

Sumario de la invención

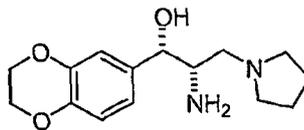
- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene uno o más de los compuestos que se muestran a continuación, con la excepción de los compuestos de referencia o sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar como un analgésico.



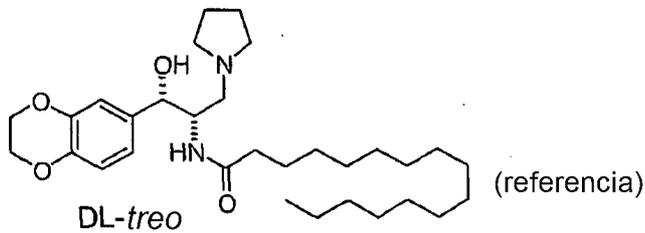
DI-treo



DL-treo (referencia)

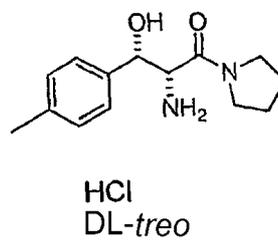
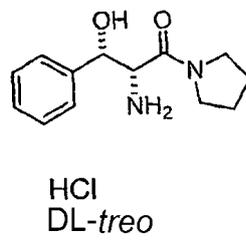
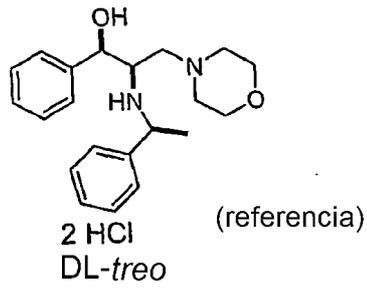
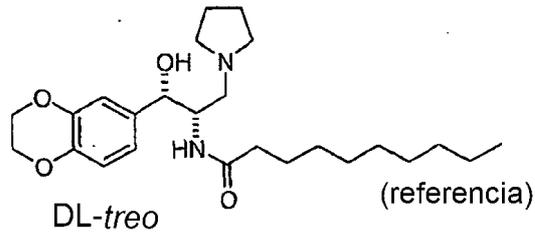


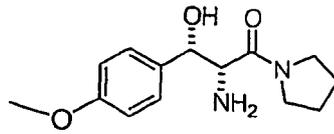
DL-treo



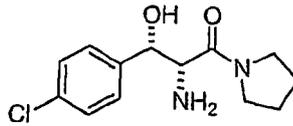
DL-treo

(referencia)





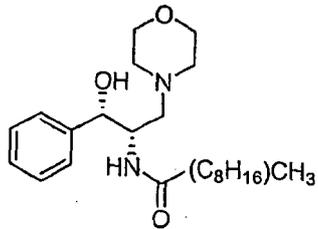
HCl
DL-treo



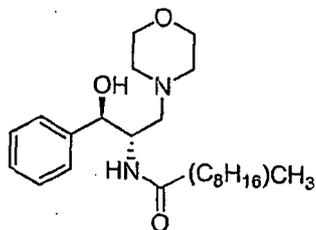
HCl
DL-treo



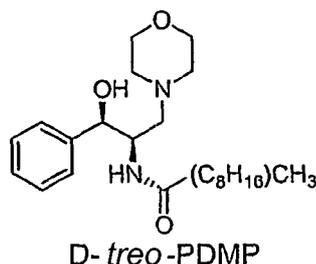
HCl
DL-treo



L-treo -PDMP



DL-eritro -PDMP

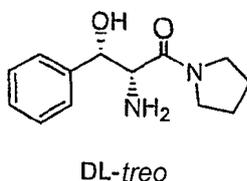


Todos los compuestos indicados anteriormente se han descrito en la bibliografía de la técnica anterior. Sin embargo, hasta el punto en que son conscientes los presentes inventores, su uso como analgésicos no se ha descubierto o conocido en la técnica anterior.

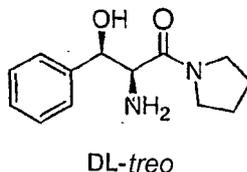
5 Descripción detallada de la invención

Las estructuras químicas de los compuestos usados en la presente invención se proporcionan en la Sección Sumario de la presente solicitud para patente. Todos los compuestos usados en la presente invención tienen dos carbonos asimétricos adyacentes entre sí y por lo tanto, hablando en términos generales, pueden existir en forma *eritro* o *treo*, teniendo cada una de estas dos formas enantiómeros *dextrorrotatorios* (D) o *levorrotatorios* (L). Sin embargo, la mayoría de los compuestos usados actualmente en la presente invención están en la forma *treo* que puede tener por sí misma enantiómeros *dextrorrotatorios* (D) o *levorrotatorios* (L). Debe entenderse claramente que la designación "DL" o "(+/-)" o "(±)" en esta solicitud incluye el enantiómero *dextrorrotatorio* puro, el enantiómero *levorrotatorio* puro y todas las mezclas racémicas, incluyendo mezclas en las que los dos enantiómeros están presentes en proporciones iguales o desiguales. Además, por simplicidad, en muchas de las fórmulas estructurales, tal como en el ejemplo que se muestra a continuación, realmente sólo se muestra uno de los enantiómeros pero cuando aparece la designación "DL" (o "(+/-)" o "(±)"), también incluye la forma enantiomérica (imagen especular) de la estructura mostrada realmente en la fórmula.

Por Ejemplo:



En el ejemplo anterior, sólo se muestra un enantiómero, pero como aparece la designación "DL" (o "(+/-)" o "(±)") debajo de la fórmula, también se incluyen su isómero óptico



y todas las mezclas racémicas de los dos isómeros ópticos.

Hablando en términos generales, los compuestos usados en los procedimientos o composiciones de la presente invención ya pueden mostrarse en forma de sales clorhidrato. Sin embargo, los compuestos también pueden existir en forma libre de sal o pueden formar sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, distintos de ácido clorhídrico, y estas sales farmacéuticamente aceptables también están dentro del alcance de la invención.

Los compuestos usados en las composiciones de la invención tienen actividad analgésica en mamíferos.

Un modelo o ensayo aceptado en la técnica para medir un efecto analgésico de un compuesto en el dolor crónico (en particular neuropatía periférica) es el modelo conocido como Kim y Chung 1992, Pain 150, págs. 355-363 (modelo de *Chung*). Este modelo implica el ligamiento quirúrgico de los nervios espinales L5 (y opcionalmente los L6) en un lado en animales de experimentación. Las ratas que se recuperan de la cirugía ganan peso y muestran

un nivel de actividad general similar al de las ratas normales. Sin embargo, estas ratas desarrollan deformaciones de las patas, en las que se everta moderadamente la pata trasera y los dedos se mantienen unidos. Más significativamente, la pata trasera del lado afectado por la cirugía parece volverse sensible a estímulos mecánicos de bajo umbral y percibirá dolor en lugar de la ligera sensación de toque. Esta sensibilidad al tacto normalmente no doloroso, denominada "alodinia táctil", se desarrolla en la primera semana después de la cirugía y permanece durante al menos dos meses. La respuesta de alodinia incluye levantar la pata trasera afectada para escapar del estímulo, lamer la pata y mantenerla en el aire durante muchos segundos. Normalmente no se observa ninguna de estas respuestas en el grupo de control.

Para producir la alodinia táctil, las ratas se anestesian antes de la cirugía. El sitio quirúrgico se afeita y se prepara con betadine o Novacaína. Se realiza una incisión desde la vértebra torácica XIII hacia la sacra. El tejido muscular se separa de la vértebra espinal (lado izquierdo) a nivel de L4 - S2. Se localiza la vértebra L6 y se retira cuidadosamente el proceso transversal con unas pequeñas pinzas gubias para exponer los nervios espinales L4 - L6. Los nervios espinales L5 y L6 se aíslan y se ligan fuertemente con hilo de seda 6-0. Se realiza el mismo procedimiento en el lado derecho como control, con la excepción de que no se realiza ningún ligamiento de los nervios espinales.

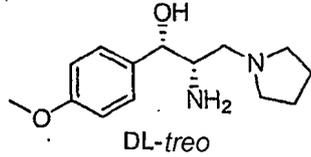
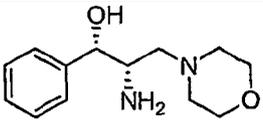
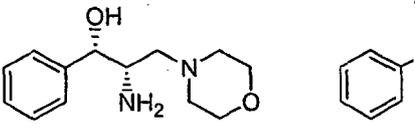
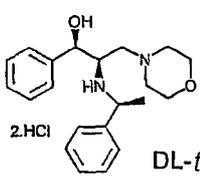
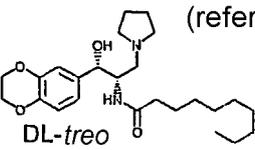
Después de que se confirme una hemostasia completa se suturan las heridas. Se aplica una pequeña cantidad de pomada antibiótica al área de la incisión y la rata se transfiere a la jaula de plástico de recuperación bajo una lámpara de calor-termorregulada.

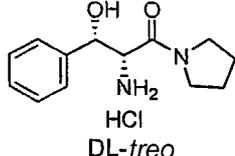
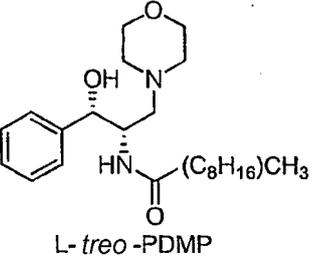
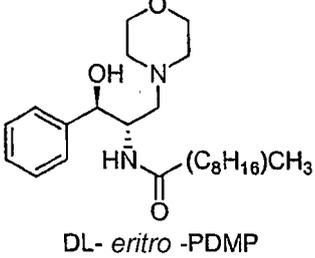
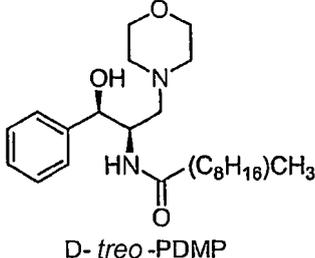
El día del experimento, al menos siete días después de la cirugía, típicamente a seis ratas por grupo de ensayo se les administran los fármacos de ensayo por inyección intraperitoneal (i.p.) o sonda oral (p.o.). Para administración i.p., los compuestos se formulan en H₂O y se proporcionan en un volumen de 1 ml/kg de peso corporal por inyección en la cavidad intraperitoneal. Para la administración p.o., los compuestos se formulan en H₂O y se proporcionan en un volumen de 1 ml/kg de peso corporal usando una aguja sonda gasogástrica de 3 pulgadas (76,2 mm) de calibre 18 que se inserta lentamente en el estómago a través del esófago.

La alodinia táctil se valora mediante filamentos de von Frey, que son una serie de filamentos finos con diferencias graduales de dureza. Las ratas se colocan en una jaula de plástico con un fondo de malla de alambre y se deja que se aclimaten durante aproximadamente 30 minutos. Para establecer el valor basal pre-fármaco, los filamentos de von Frey se aplican perpendicularmente a través de la malla en la región plantar media de la pata trasera de las ratas con una fuerza suficiente para provocar un ligero encogimiento que se mantiene durante 6-8 segundos. Se ha calculado que la fuerza aplicada varía de 0,41 a 15,1 gramos. Si la pata se retira bruscamente, se considera una respuesta positiva. Un animal normal no responderá a estímulos en este intervalo, pero una pata ligada quirúrgicamente se retirará en respuesta a un filamento de 1-2 gramos. El umbral de retirada de la pata del 50% se determina usando el procedimiento de Dixon, W. J., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20:441-462 (1980). La alodinia táctil se mide antes de y 15, 30 y 60 minutos después de la administración del fármaco. El umbral post-fármaco se compara con el umbral pre-fármaco y se calcula el porcentaje de reversión de la sensibilidad táctil basándose en un umbral normal de 15,1 gramos.

La **Tabla 1** que se muestra a continuación indica el grado de reversión del dolor obtenido en el modelo de Chung con compuestos ejemplares usados de acuerdo con la invención. La administración intraperitoneal (i.p.) y/o intravenosa (iv) de los compuestos se realizó en dosis que variaban de 1 µg/kg a 300 µg/kg o 3 mg/kg PO y el porcentaje máximo de reversión de la alodinia 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 % máximo de inhibición de la alodinia (en 3 puntos temporales: 15 min, 30 min o 60 min post-fármaco) con un mínimo de del 20% de inhibición de la alodinia en el modelo de Chung en rata. Las comparaciones entre grupos (tratados con fármaco frente a tratados con solución salina) se realizaron usando una prueba t bilateral de 2 muestras para datos independientes. Los compuestos que no se muestran no eran estadísticamente analgésicos después de una dosis IP de 300 µg/kg, pero aún pueden ser analgésicos. Los compuestos que no muestran una analgesia significativa a 100 mg/kg no se consideran analgésicos.

TABLA 1

N.º de Compuesto	Fórmula Química	Pico de % de Inhibición del Dolor: tiempo después de la dosis	Dosis µg/kg, Vía de administración
9	 <p>DL-treo</p>	88% 60 min	30 µg/kg IP
6	 <p>DL-treo</p>	92% 60 min	30 µg/kg IP
2	 <p>2.HCl DL-treo (referencia)</p>	91% 60 min	100 µg/kg IP
Mezcla racémica 1:1 de 2 y 4	 <p>2.HCl DL-treo (referencia)</p>	87% 30 min	30 µg/kg IP
5	 <p>2.HCl DL-treo (referencia)</p>	85% 60 min	300 µg/kg IP
7	 <p>DL-treo (referencia)</p>	26% 30 min	1 µg/kg IP

16	 HCl DL-treo	93% 60 min	300 µg/kg IP
17	 HCl DL-treo	100% 60 min	300 µg/kg IP
15	 HCl DL-treo	42% 60 min	300 µg/kg IP
L-treo-PDMP Disponibile Matreya, LLC	en  L-treo -PDMP	100% 30 min	30 µg/kg PO
DL-eritro-PDMP Disponibile Matreya, LLC	en  DL-eritro -PDMP	68% 30 min	1000 µg/kg IP
D-treo-PDMP Disponibile Matreya, LLC	en  D-treo -PDMP	77% 60 min	1000 µg/kg IP

Modos de Administración:

Los compuestos usados en la invención se administran a dosificaciones farmacéuticamente eficaces. Estas dosificaciones son normalmente la dosis mínima necesaria para conseguir el efecto terapéutico deseado; en el tratamiento del dolor crónico, esta cantidad será aproximadamente la necesaria para reducir las molestias provocadas por el dolor a niveles tolerables. Para seres humanos adultos, estas dosificaciones estarán generalmente en el intervalo de 0,1-5000 mg/día; más preferentemente en el intervalo de 1 a 3000 mg/día, aún más preferentemente en el intervalo de 10 mg a 1000 mg/día. Sin embargo, la cantidad exacta del compuesto a administrar en cualquier caso dado se determinará por el médico teniendo en cuenta las circunstancias pertinentes, tales como la intensidad del dolor, la edad y peso del paciente, el estado físico general del paciente, la causa del

dolor y la vía de administración.

Preferentemente, al paciente se le dará el compuesto en una composición por vía oral en cualquier forma farmacéuticamente aceptable, tal como un comprimido, líquido, cápsula, polvo y similares. Sin embargo, pueden ser deseables o necesarias otras vías, particularmente si el paciente padece náuseas. Estas otras vías pueden incluir los modos de administración transdérmica, intraperitoneal, parenteral, subcutánea, intranasal, intratecal, intramuscular, intravenosa e intrarrectal y la presente invención incluye composiciones farmacéuticas adaptadas para estas administraciones. Las composiciones farmacéuticas tienden a contener un excipiente farmacéuticamente aceptable. Estos excipientes son bien conocidos en la técnica y pueden ser un vehículo o un diluyente; éste normalmente se mezcla con el compuesto activo, o se permite que diluya o contenga el compuesto activo. Si es un diluyente, el vehículo puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como un excipiente o vehículo para el compuesto activo. Las formulaciones de las composiciones también pueden incluir agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes conservantes, agentes edulcorantes y/o agentes saporíferos. Si se usa como en un formato oftálmico o de infusión, la formulación contendrá normalmente una o más sales para influir en la presión osmótica de la formulación.

15 Procedimientos para obtener los compuestos de la invención, experimental

El compuesto usado en la invención es conocido *per se* en la técnica y puede obtenerse en fuentes comerciales o por procedimientos sintéticos descritos en las referencias pertinentes (principalmente en Shin, S. y col., [Tetrahedron asymmetry, 11, 3293-3301, 2000] y en el documento US 20030153768) y se presentan en la sección Técnica Antecedente de la presente solicitud. Sin embargo, para los propósitos de la presente invención, se sintetizaron la mayoría de los compuestos y sus preparaciones se describen a continuación.

General

Los espectros de RMN de ^1H se registraron a temperatura ambiente con un espectrómetro Avance 300 (Bruker). Los compuestos se analizaron por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (HPLC) usando un Sistema de Autopurificación Waters equipado con una Bomba Waters 2525, un detector de series de fotodiodos Waters 2696 y una columna XTerra (Parte n.º 186000482, 5 μm , C18, 4,5 x 50 mm).

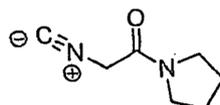
El procedimiento de HPLC usado fue un gradiente de disolvente B del 5% al 100% en 7 min. El disolvente A era H_2O con TFA al 0,05% y el disolvente B era CH_3CN con TFA al 0,05% (Procedimiento A).

Los puntos de fusión se midieron con un aparato de punto de fusión Büchi B-545 y estaban sin corregir. A los productos de reacción aislados se les retiró el disolvente por evaporación usando un evaporador rotatorio al vacío, sin que la temperatura del baño de agua superara 40°C.

Preparación del Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 y el Compuesto 9

2-Isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098.

A isocianoacetato de metilo agitado y enfriado (0°C) (calidad técnica del 96%, 5,0 g, 47,8 mmol) se le añadió lentamente en 0,75 h pirrolidina (6,5 ml, 78 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 h con refrigeración continuada y después se concentró. El aceite resultante se co-evaporó dos veces en CH_2Cl_2 :hexano para retirar la pirrolidina residual. Se obtuvo 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 en forma de un sólido de color amarillo (6,85 g, rendimiento del 98%) y se usó en la siguiente etapa sin purificación.



BLE 04098

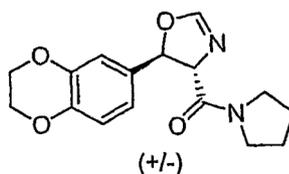
PM: 138,17; Rendimiento: 98%; sólido de color amarillo; P.f. (°C) = 73,9.

40 RMN de ^1H (CDCl_3 , δ): 1,81-2,08 (m, 4H, 2x CH_2), 3,35-3,45 (m, 2H, - NCH_2), 3,50-3,60 (m, 2H, - NCH_2), 4,23 (s, 2H, CH_2CO).

trans-(4,5-Dihidro-5-(2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-6-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04100.

A una solución agitada y enfriada (0°C) de hidróxido potásico (0,43 mg, 7,60 mmol) en MeOH (6,5 ml) se le

- añadieron sucesivamente 1,4-benzodioxan-6-carboxaldehído (1,31 g, 7,96 mmol) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (1,0 g, 6,57 mmol). La solución se agitó durante 3 h a 0°C y después se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua. La fase orgánica se combinó con 2 extractos adicionales de EtOAc (2 x 100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. La concentración proporcionó un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc) para producir, después de la evaporación y el secado, *trans*-4,5-dihidro-5-(2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-6-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04100 en forma de un aceite incoloro (1,76 g, rendimiento del 89%).



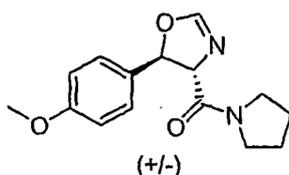
BLE 04100

PM: 440,49; Rendimiento: 89%; aceite incoloro.

- 10 RMN de ¹H (CDCl₃, δ): 1,75-2,10 (m, 4H, 2xCH₂), 3,40-3,59 (m, 6H, 3xCH₂N), 3,85-4,00 (m, 1H, CHN), 4,26 (s, 4H, CH₂O), 4,59 (dd, 1H, *J* = 7,5 Hz, *J* = 2,2 Hz, CH-N), 6,00 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz, CH-O), 6,75-6,90 (m, 3H, ArH), 7,00 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, CH=N).

trans-(4,5-Dihidro-5-(4-metoxifenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona SLA 07074.

- 15 A una solución agitada y enfriada (0°C) de hidróxido potásico (0,37 g, 6,57 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió una mezcla de 4-metoxi-benzaldehído (0,88 ml, 7,23 mmol) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (1,0 g, 6,57 mmol). La solución se agitó 4 h con refrigeración continuada y después se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se combinó con extractos adicionales de acetato de etilo, se lavó con cloruro sódico acuoso y se secó sobre MgSO₄. La concentración proporcionó un producto en bruto en forma de un sólido vídrioso. La cromatografía ultrarrápida sobre sílice (acetato de etilo) produjo *trans*-(4,5-dihidro-5-(4-metoxifenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona SLA 07074 en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,2 g, 90,5%).



SLA 07074

PM: 274,32; Rendimiento: 90,5%; sólido de color amarillo pálido; P.f. (°C): 91,2.

F_r: 0,30 (EtOAc).

- 25 RMN de ¹H (CDCl₃, δ): 1,75-2,08 (m, 4H, 2xCH₂), 3,40-3,58 (m, 3H, CH₂N), 3,52 (s, 3H, CH₃O), 3,88-3,98 (m, 1H, CH₂N), 4,59 (dd, 1H, *J* = 7,6 Hz, *J* = 2,2 Hz, CH-N), 6,06 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, CH-O), 6,90 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, ArH), 7,01 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, CH=N), 7,25 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, ArH).

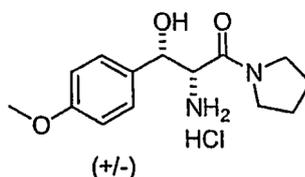
EM-IEN m/z (% de Int. rel.): 275,1 ([MH]⁺, 10), 247,1 (100).

HPLC: Procedimiento A, detección UV 280 nm, TR de SLA 07074 = 5,2 min, área de pico 92%.

- 30 Clorhidrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona SLA 07078.

A una solución agitada de *trans*-(4,5-dihidro-5-(4-metoxifenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona SLA 07074 (1,61 g, 5,93 mmol) en metanol (13 ml) se le añadió ácido clorhídrico (1 ml). Después de calentar a 50°C durante 3 h, la mezcla de reacción se concentró y el aceite de color amarillo resultante se co-evaporó dos veces con acetato de etilo antes de solidificar. La trituración (acetato de etilo) y el secado proporcionaron clorhidrato de DL-*treo*-2-amino-

3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona SLA 07078 en forma de un sólido de color blanco (1,64 g, 93%).



SLA 07078

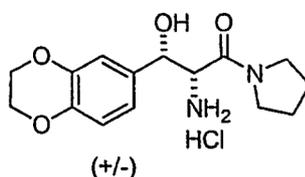
PM: 300,78; Rendimiento: 93%; sólido de color blanco; P.f. (°C): 177,0.

5 RMN de ^1H (CD_3OD , δ): 1,32-1,50 (m, 1H, CH_2), 1,50-1,88 (m, 3H, CH_2), 2,15-2,28 (m, 1H, CH_2N), 3,15-3,42 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{N}$), 3,79 (s, 3H, CH_3O), 4,06 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, CH-N), 4,78 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, CHO), 6,94 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, ArH), 7,34 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, ArH).

RMN de ^{13}C (CD_3OD , δ): 24,8, 26,6, 47,2, 47,6, 55,9, 59,6, 73,9, 115,0 ($2\times\text{C}$), 128,9 ($2\times\text{C}$), 132,5, 161,7, 166,4.

10 **Clorhidrato de DL-treo-2-amino-3-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 12** (referencia)

15 A una solución agitada de *trans*-4,5-dihidro-5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)oxazol-4-il(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04100 (1,74 g, 5,77 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió ácido clorhídrico (1 ml). Después de calentar a 50°C durante 3 h, la mezcla de reacción se concentró y el aceite de color amarillo resultante se co-evaporó dos veces con acetato de etilo antes de solidificar. La trituration (acetato de etilo) y el secado proporcionaron clorhidrato de DL-treo-2-amino-3-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 12 en forma de un sólido de color blanco (1,85 g, 95%).



Compuesto 12

PM: 328,79; Rendimiento: 95,0%; Sólido de color blanco; P.f. (°C): 176,2.

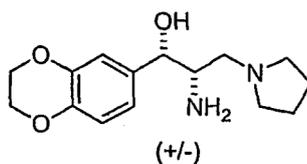
20 RMN de ^1H (CD_3OD , δ): 1,42-1,58 (m, 1H, CH_2), 1,58-1,70 (m, 1H, CH_2), 1,70-1,88 (m, 2H, CH_2), 3,20-3,45 (m, 4H, N-CH_2), 4,06 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz, CH-N), 4,25 (s, 2H, CH_2), 4,75 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, CH-O), 4,89 (s, 2H, CH_2), 6,82-6,95 (m, 3H, ArH).

RMN de ^{13}C (CD_3OD , δ): 24,9, 26,7, 47,3, 47,6, 59,5, 65,7, 73,6, 116,4, 118,3, 120,3, 133,7, 145,1, 145,6, 166,4.

DL-treo-2-Amino-1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol Compuesto 6.

25 A una suspensión agitada de *trans*-(4,5-dihidro-5-(4-metoxifenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona SLA 07074 (1,79 g, 5,44 mmol) en THF (220 ml) se le añadió lentamente a 0°C, en dos porciones, LiAlH_4 (1,28 g, 33,7 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3,5 h y se inactivó mediante la adición lenta de agua a 0°C (350 ml). La suspensión de color blanco se concentró para retirar el THF y se recogió de nuevo en una mezcla de CH_2Cl_2 (300 ml) y HCl acuoso 1 N (50 ml). La fase acuosa se basificó a pH = 10-11 mediante la adición lenta de NaOH acuoso 1 N. La fase orgánica se retiró; se combinaron dos extractos más, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. La concentración proporcionó un producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. Este material se purificó por cromatografía en columna sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ al 20% = 94:5:1) para obtener DL-treo-2-amino-1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol Compuesto 6 (0,705 g, rendimiento del 46,5%) en forma de una goma casi incolora.

30



Compuesto 6

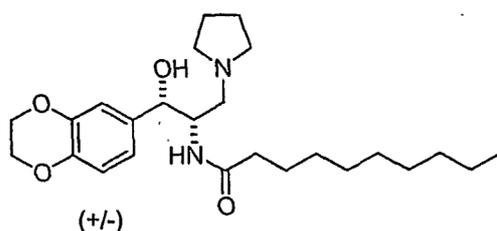
PM: 278,35; Rendimiento: 46,5%; Goma incolora.

F_r: 0,20 (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH al 20% = 94:5:1).

5 RMN de ¹H (CDCl₃, δ): 1,70-1,85 (m, 4H, 2xCH₂), 2,40-2,70 (m, 6H, 3xCH₂N-), 3,05-3,15 (m, 1H, CH-N), 4,25 (s, 4H, CH₂O), 4,55 (d, 1H, J = 2,2 Hz, CH-O), 5,30 (s, 1H, -OH), 6,75-6,90 (m, 3H, ArH).

N-(DL-treo-1-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)decanamida
Compuesto 7. (referencia)

10 A una solución agitada de DL-treo-2-amino-1-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol Compuesto 12 (0,186 g, 0,67 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ se le añadieron, en orden, N-hidroxisuccinimida (0,081 g, 0,70 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂, trietilamina (112 ml, 0,80 mmol) y cloruro de decanoílo (125 ml, 0,60 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a TA y después se repartió entre CH₂Cl₂ e hidróxido sódico acuoso 1 N. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5). Se obtuvo un sólido blanco, N-(DL-treo-1-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)palmitamida Compuesto 7 (126 mg, rendimiento del 43,5%).



Compuesto 7

15

PM: 516,76; Rendimiento: 43,5%; Sólido de color blanco; P.f. (°C): 84,6,

F_r: 0,40 (MeOH:CH₂Cl₂ = 10:90).

20 RMN de ¹H (CDCl₃, δ): 0,88 (t, 3H, J = 6,7 Hz, CH₃), 1,12-1,39 (m, 12 H), 1,40-1,60 (m, 2H, CH₂), 1,72-1,90 (m, 4H, 2xCH₂), 2,10 (t, 2H, J = 6,7 Hz, CH₂), 2,55-2,90 (m, 6H), 4,13-4,30 (m, 1H, CH-N), 4,24 (s, 4H, CH₂N), 4,91 (d, 1H, J = 3,3 Hz, CH-O), 5,90 (d, 1H, J = 7,4 Hz, NH), 6,75-6,88 (m, 3H, ArH), OH no observado.

RMN de ¹³C (CDCl₃, δ): 14,1, 22,7, 23,6 (2xC), 25,6, 29,1, 29,3, 31,9, 36,8, 52,3, 55,1 (2xC), 57,7, 64,3 (2xC), 75,2, 77,2, 115,0, 117,0, 118,9, 134,4, 142,8, 143,4, 173,5, 174,8.

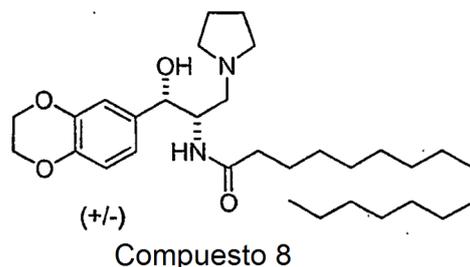
EM-IEN m/z (% de Int. rel.): 433,1 ([MH]⁺, 100).

HPLC: Procedimiento A, detección UV 280 nm, TR del Compuesto 7 = 5,2 min, área de pico 96,2%.

25 **N-(DL-treo-1-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)palmitamida**
Compuesto 8. (referencia)

30 A una solución agitada de DL-treo-2-amino-1-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol Compuesto 12 (0,158 g, 0,57 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ se le añadieron, en orden, N-hidroxisuccinimida (0,068 g, 0,59 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂, trietilamina (95 ml, 0,68 mmol) y cloruro de palmitoílo (155 ml, 0,511 mmol) en 3 ml de CH₂Cl₂. La mezcla se agitó durante una noche a TA y después se repartió entre CH₂Cl₂ e hidróxido sódico acuoso 1 N. La fase orgánica se purificó por cromatografía en columna sobre sílice usando como eluyente CH₂Cl₂:MeOH = 95:5 Se obtuvo un sólido de color blanco, N-(DL-treo-1-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1-

hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)palmitamida Compuesto 8 (148 mg, rendimiento del 50,4%).



PM: 516,7; Rendimiento: 50,4%; Sólido de color blanco; P.f. (°C): 66,4.

F_r: 0,50 (MeOH:CH₂Cl₂ = 10:90).

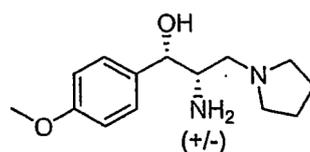
- 5 RMN de ¹H (CDCl₃, δ): 0,88 (t, 3H, J = 6,7 Hz, CH₃), 1,15-1,35 (m, 24 H), 1,45-1,58 (m, 2H, CH₂), 1,75-1,90 (m, 4H, 2xCH₂), 2,10 (t, 2H, J = 7,4 Hz, CH₂), 2,61 (s, 1H, OH), 2,52-2,72 (m, 4H), 2,72-2,92 (m, 2H), 4,15-4,22 (m, 1H, CH-N), 4,24 (s, 4H, CH₂N), 4,92 (d, 1H, J = 3,3 Hz, CHO), 6,08 (d, 1H, J = 7,4 Hz, NH), 6,75-6,90 (m, 3H, ArH).

EM-IEN m/z (% de Int. rel.): 517,2 ([MH]⁺, 100).

HPLC: Procedimiento A, detección UV 280 nm, TR del Compuesto 8 = 6,60 min, área de pico 97,2%.

10 **DL-treo-2-Amino-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol Compuesto 9.**

- A una suspensión agitada de DL-treo-[5-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-pirrolidin-1-il-metanona SLA 07078 (1,61 g, 5,35 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió lentamente, en dos porciones, hidruro de litio y aluminio (1,22 g, 32,12 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 17 h y después se inactivó mediante la adición lenta gota a gota de agua (50 ml). Después, la suspensión de color blanco se concentró para retirar el THF y se recogió de nuevo en una mezcla de 300 ml de CH₂Cl₂ y ácido clorhídrico acuoso 1 N (50 ml). La fase acuosa se basificó a pH = 10 -11 mediante la lenta adición de hidróxido sódico acuoso 1 N. La fase orgánica se retiró, se combinó con extractos adicionales de CH₂Cl₂ (4 x 200 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ = 94:05:01). Después de la evaporación y el secado, se obtuvo DL-treo-2-amino-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol Compuesto 9 (0,62 g, 46%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.



PM: 250,34; Rendimiento: 46%; Sólido de color amarillo pálido; P.f. (°C): 77,7.

F_r: 0,35 (CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ = 94:05:01).

- 25 RMN de ¹H (CDCl₃, δ): 1,65-1,87 (s, 4H, 2xCH₂), 2,40-2,90 (m, 9H, CH₂N, NH₂ & OH), 3,11-3,17 (m, 1H, CH-N), 3,81 (s, 3H, CH₃O), 4,61 (d, 1H, J = 3,8 Hz, CH-O), 7,89 (d, 2H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,26 (d, 2H, J = 8,5 Hz, ArH).

RMN de ¹³C (CDCl₃, δ): 23,6 (2xC), 54,5, 54,7 (2xC), 55,3, 60,1, 75,9, 113,6, 127,4, 334,4, 158,8.

EM-IEN m/z (% de Int. rel.): 251,1 ([MH]⁺, 100).

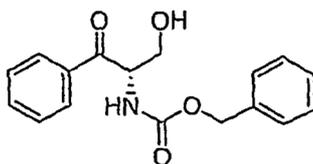
Preparación de los Compuestos 2, 4 y 5

(S)-3-Hidroxi-1-oxo-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de bencilo TTA 08010B.

- 30 A una solución agitada de Z-L-Ser-OH (6,00 g, 25,08 mmol) en 32 ml de THF anhidro a 0°C en una atmósfera de

ES 2 380 904 T3

- 5 nitrógeno se le añadió gota a gota bromuro de fenilmagnesio 1 M en THF (32 ml, 200 mmol). La mezcla se agitó 15 h a TA en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente una solución de HCl 2 M (100 ml) a 0°C y la mezcla se repartió entre acetato de etilo (750 ml) y agua ácida. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml), bicarbonato sódico acuoso 1 N (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml) y se secó sobre MgSO₄. Después de retirar el acetato de etilo por evaporación a 30-35°C, el producto en bruto (4,50 g, rendimiento del 60%) se cristalizó en una mezcla de acetato de etilo:hexano = 25 ml:20 ml, dando (S)-3-hidroxi-1-oxo-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de bencilo TTA 08010B en forma de un sólido de color blanco (1,40 g, rendimiento del 20%).



TTA 08010B

PM: 299,32; Rendimiento: 20%; Sólido de color blanco; P.f. (°C): 106,5.

- 10 Fr: 0,75 (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1).

RMN de ¹H (CDCl₃, δ): 2,78 (s, 1H, OH), 3,85-3,93 (m, 1H, CH₂O), 4,00-4,09 (m, 1H, CH₂O), 5,14 (s, 2H, ArCH₂O), 5,40 (t, 1H, J = 3,3 Hz, CH), 6,17 (d, 1H, J = 6,4 Hz, NH), 7,35 (s, 5H, ArH), 7,49 (t, 2H, J = 7,60 Hz, ArH), 7,62 (t, 1H, J = 7,1 Hz, ArH), 8,99 (t, 2H, J = 7,6 Hz, ArH).

RMN de ¹³C (CDCl₃, δ): 58,3, 64,6, 67,3, 128,1, 128,3, 128,6, 128,7, 129,0, 134,1, 136,0, 156,6, 196,6.

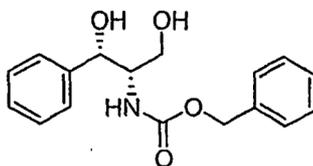
- 15 EM-IEN m/z (% de Int. rel.): 300,1 ([MH]⁺, 5), 256,1 (100).

HPLC: Procedimiento A, detección UV 254 nm, TR de TTA 08010B = 5,40 min, área de pico 98,5%.

[α]²²_D = -5,8 (c = 1,00, MeOH).

L-*treo*-1,3-Dihidroxi-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de bencilo TTA 08012.

- 20 A una solución agitada de (S)-3-hidroxi-1-oxo-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de bencilo TTA 08010B (1,40 g, 4,70 mmol) en 28 ml de THF anhidro a -78°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió lentamente gota a gota DIBAL-H 1 M en hexano (18,8 ml, 18,80 mmol). La mezcla se agitó 2 h a -78°C y después a 1,5 h a TA. Se añadió lentamente una solución de HCl 2 M (35 ml) a -20°C y la mezcla se repartió entre acetato de etilo (750 ml) y agua ácida. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml) y se secó sobre MgSO₄. Después de retirar acetato de etilo por evaporación a 30-35°C, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (CH₂Cl₂:MeOH = de 98:2 a 97:3), dando L-*treo*-1,3-dihidroxi-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de bencilo TTA 08012 en forma de un sólido de color blanco (1,10 g, rendimiento del 78%).



TTA 08012

PM: 301,34; Rendimiento: 78%; Sólido de color blanco; P.f. (°C): 102,5.

Fr: 0,30 (CH₂Cl₂:MeOH = 95/5).

- 30 RMN de ¹H (CDCl₃, δ): 3,08 (t, 1H, J = 5,0 Hz, OH), 3,59 (d, 1H, J = 3,1 Hz, OH), 3,64-3,78 (m, 2H, CH₂O), 3,80-3,8 (m, 1H, CH), 4,95 (s, 2H, ArCH₂O), 5,57 (d, 1H, J = 8,3 Hz, NH), 7,17-7,38 (m, 10H, ArH).

RMN de ¹³C (CDCl₃, δ): 57,5, 63,6, 66,9, 73,8, 126,0, 127,8, 127,9, 128,1, 128,5, 128,6, 136,2, 141,0, 156,9.

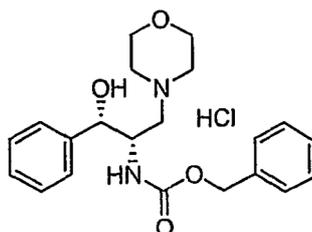
EM-IEN m/z (% de Int. rel.): 302,0 ([MH]⁺, 5); 132,0 (100).

HPLC: Procedimiento A, detección UV 254 nm, TR de TTA 08012 = 5,00 min, área de pico 99,5%.

$[\alpha]_D^{22} = +39,4$ (c = 1,00, MeOH).

Clorhidrato de L-treo-1-hidroxi-3-morfolin-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de bencilo Compuesto 1 (referencia)

- 5 A una solución agitada de L-treo-1,3-dihidroxi-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de bencilo TTA 08012 (1,00 g, 3,30 mmol) en 13 ml de piridina a -10°C se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,27 ml, 3,50 mmol). La mezcla se agitó 6 h a 20°C en una atmósfera de nitrógeno. La piridina se retiró por evaporación a 30-35°C y el residuo se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y HCl 0,1 N (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó, dando, después el secado, L-treo-1-hidroxi-3-metanosulfonil-1-fenilpropan-2-ilcarbamato TTA 08014 (1,25 g, rendimiento del 65%).
- 10 A una solución agitada de L-treo-1-hidroxi-3-metanosulfonil-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de bencilo en bruto TTA 08014 (1,25 g, 3,30 mmol) en 6 ml de DMF a TA se le añadió morfolina (1,2 ml, 13,20 mmol). La mezcla se agitó 15 h a 50°C en una atmósfera de nitrógeno. La DMF se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y bicarbonato sódico acuoso 1 N (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre MgSO₄. Después de la evaporación, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (CH₂Cl₂:MeOH = de 98:2 a 97:3), dando L-treo-1-hidroxi-3-morfolin-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de bencilo en forma de un aceite (380 mg, rendimiento del 31%). La sal clorhidrato se obtuvo a partir de 100 mg de la base libre en éter dietílico a 0°C usando una solución de HCl 0,3 M en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó, dando clorhidrato de L-treo-1-hidroxi-3-morfolin-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de bencilo Compuesto 1 en forma de un sólido de color blanco (70 mg, rendimiento del 65%).



20

Compuesto 1

PM: 406,90; Rendimiento: 20%; Sólido de color blanco; P.f. (°C): 144,5,

F_r: 0,40 (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5).

25 RMN de ¹H (CD₃OD, δ): 3,14-3,77 (m, 6H, CH₂N), 3,70-4,07 (m, 4H, CH₂O), 4,30-4,33 (m, 1H, CH), 4,90-5,06 (m, 3H, CH, ArCH₂O), 7,20-7,43 (m, 10H, ArH).

RMN de ¹³C (CD₃OD, δ): 51,2, 51,8, 53,2, 59,3, 63,2, 66,3, 72,5, 125,8, 127,2, 127,3, 127,5, 127,8, 127,9.

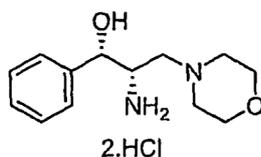
EM-IEN m/z (% de Int. rel.): 371,0 ([MH]⁺, 100).

HPLC: Procedimiento A, detección UV 254 nm, TR del Compuesto 1 = 4,40 min, área de pico 96,5%.

$[\alpha]_D^{22} = +13,9$ (c = 1,00, MeOH).

30 **Diclorhidrato de L-treo-2-amino-3-morfolin-1-fenilpropan-1-ol Compuesto 2. (referencia)**

- A una solución agitada de L-treo-1-hidroxi-3-morfolin-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de bencilo Compuesto 1 (0,26 g, 0,70 mmol) en 20 ml de MeOH a TA se le añadió Pd-C al 10% (140 mg). La mezcla se saturó con hidrógeno y se agitó durante 24 h a TA en una atmósfera de hidrógeno (globo). El catalizador Pd-C al 10% se retiró por filtración sobre celite y la solución se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (CH₂Cl₂: MeOH:NH₄OH = de 79:20:1 a 75:20:5) para dar L-treo-2-amino-3-morfolin-1-fenilpropan-1-ol en forma de un aceite (100 mg, rendimiento del 60%). La sal clorhidrato se obtuvo a partir de 83 mg de la base libre en éter dietílico a 0°C usando HCl 0,3 M en éter dietílico. Después de la precipitación en éter dietílico, la filtración y el secado, se obtuvo dicloruro de L-treo-2-amino-3-morfolin-1-fenilpropan-1-ol Compuesto 2 en forma de un sólido de color blanco (80 mg, rendimiento del 74%).



Compuesto 2

PM: 309,23; Rendimiento: 44,0%; Sólido de color blanco; P.f. (°C): 166,4-170,9.

F_r: 0,20 (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1).

5 RMN de ¹H (CD₃OD, δ): 3,30-3,77 (m, 6H, CH₂N), 3,92-4,05 (m, 4H, CH₂O), 4,05-4,16 (m, 1H, CH), 4,85-4,98 (m, 1H, CH), 7,35-7,60 (m, 5H, ArH).

RMN de ¹³C (CD₃OD, δ): 53,1, 54,9, 58,5, 64,8, 72,6, 127,2, 128,0, 130,2, 140,3.

EM-IEN m/z (% de Int. rel.): 237,0 ([MH]⁺, 100).

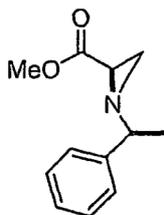
HPLC: Procedimiento A, detección UV 254 nm, TR del Compuesto 2 = 0,90 min, área de pico 98,0%.

[α]_D²² = +10,8 (c = 1,00, MeOH), base libre: [α]_D²² = -6,1 (c = 0,25, CHCl₃).

10 Preparación de diclorhidrato D-treo-2-amino-3-morfolin-1-fenilpropan-1-ol Compuesto 4.

1-((S)-1-feniletil)aziridina-2-carboxilato de (R)-metilo EBE 06044B.

15 A una solución de 2,3-dibromopropionato de metilo (25 ml, 198 mmol) en tolueno a 5°C se le añadió trietilamina (55 ml, 0,39 mmol) en tolueno (100 ml). Después de agitar durante 5 min, se añadió gota a gota (S)-(1)-fenetilamina (25 ml, 198 mmol) en tolueno (100 ml). La suspensión se calentó a reflujo durante 3 h y se dejó enfriar, se filtró y los volátiles se evaporaron a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna (950 g de gel de sílice) con un gradiente de EtOAc al 0-20% en ciclohexano, produciendo 1-((S)-1-feniletil)aziridina-2-carboxilato de (S)-metilo EBE 06044A en forma de un aceite de color amarillo (17,31 g, rendimiento del 43%) y 1-((S)-1-feniletil)aziridina-2-carboxilato de (R)-metilo EBE 06044B en forma de un aceite de color amarillo (15,14 g, rendimiento del 37%).



EBE 06044B

20

PM: 205,3; Rendimiento de EBE 06044B: 37%; Aceite de color amarillo. Rendimiento: EBE 06044A: 43, Aceite de color amarillo.

F_r: EBE 06044A = 0,5; F_r: EBE 06044B = 0,35 (EtOAc:ciclohexano = 25:75).

25 RMN de ¹H (CDCl₃, δ) EBE 06044A: 1,47 (d, 3H, J = 6,6 Hz, CH₃), 1,60 (d, 1H, J = 6,4 Hz, CH), 2,13 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 2,21 (dd, 1H, J = 3,2 Hz, J = 6,4 Hz), 2,54 (c, 1H, J = 6,6 Hz), 3,75 (s, 3H, OCH₃) 7,23-7,40 (m, 5H, ArH).

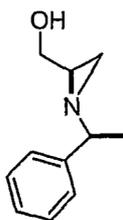
RMN de ¹H (CDCl₃, δ) EBE 06044B: 1,46 (d, 3H, J = 6,6 Hz, CH₃), 1,79 (d, 1H, J = 6,6 Hz, CH), 2,08 (d, 1H, J = 3,1 Hz, 6,6 Hz), 2,34 (dd, 1H, J = 3,1 Hz, J = 1,0 Hz), 2,56 (c, 1H, J = 6,6 Hz), 3,67 (s, 3H, OCH₃) 7,24-7,36 (m, 5H, ArH).

RMN de ¹³C (CDCl₃, δ) EBE 06044B: 23,5,35,0,36,9, 52,2, 69,8, 126,5, 127,2, 128,5, 143,6, 171,1.

30 HPLC: Procedimiento A, detección a 254 nm, TR de EBE 06044B = 6,11 min, área de pico 92,9%.

((*R*)-1-((*S*)-1-Feniletil)aziridin-2-il)metanol EBE 06046.

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con THF anhidro (100 ml) y LiAlH₄ (2,77 g, 73,1 mmol). Mientras la suspensión se agitaba a 0°C, se añadió gota a gota una solución de 1-((*S*)-1-feniletil)aziridina-2-carboxilato de (*S*)-metilo EBE 06044B (10,0 g, 48,7 mmol) en THF (50 ml) durante 20 min. El embudo de adición se lavó con THF (2 x 3 ml) y se dejó que reaccionara durante 20 min a 0°C. Mientras se mantenía la mezcla de reacción a 0°C, se añadió gota a gota una solución de KOH (al 10%, 20 ml) durante 20 min (precaución, la reacción es exotérmica). La mezcla se agitó durante 0,5 h a 25°C y el precipitado blanco se retiró por filtración a través de una capa de celite que se lavó con éter dietílico (30 ml). Los filtrados orgánicos combinados se lavaron con NaH₂PO₄ y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar ((*R*)-1-((*S*)-1-feniletil)aziridin-2-il)metanol EBE 06046 en forma de un sólido de color blanco (10,4 g, rendimiento del 90%).



EBE 06046

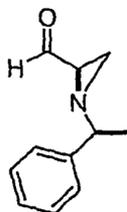
PM: 177,2; Rendimiento: 90%; Sólido de color blanco; P.f. (°C): 37,7.

RMN de ¹H (CDCl₃, δ): 1,43 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz, CH₃), 1,49 (d, 1H, *J* = 6,5 Hz, CH), 1,65-1,71 (m, 1H, CH), 1,92 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz, NCH), 2,26 (s, 1H, OH), 2,53 (c, 1H, *J* = 6,6 Hz, NCH), 3,32-3,37 (m, 1H, OCH₂), 3,56 (m, 1H, OCH₂), 7,23-7,35 (m, 5H, ArH).

RMN de ¹³C (CDCl₃, δ): 22,9, 31,4, 39,3, 62,5, 69,4, 126,6, 127,3, 128,6, 144,5.

(*R*)-1-((*S*)-1-Feniletil)aziridina-2-carbaldehído EBE 06048

Un matraz de fondo redondo de 250 ml y de tres bocas se equipó con un termómetro de temperatura y dos embudos de adición de equilibrado (2). Uno de éstos se conectó a una línea de nitrógeno y se cargó con una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-feniletil)aziridin-2-il)metanol EBE 06046 (7,0 g, 39,5 mmol) en CH₂Cl₂ (75 ml), y el otro se cargó con una solución de DMSO (9,25 g, 118,5 mmol) en CH₂Cl₂ (11 ml). A una solución de cloruro de oxalilo (7,5 g, 59,3 mmol) en CH₂Cl₂ (90 ml) en una atmósfera de N₂ a -78°C se le añadió gota a gota la solución de DMSO durante 20 min y se agitó durante 20 min. Se añadió gota a gota EBE 06046 (7,0 g, 39,5 mmol) en CH₂Cl₂ (75 ml) durante 50 min y después el embudo de adición se cargó con DIEA (42,6 ml, 237 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -45°C. La solución de DIEA se añadió durante 5 min a la mezcla de reacción a -78°C y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con H₂O (3 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre sílice con un gradiente de EtOAc al 0-20% [v/v] en ciclohexano, dando (*R*)-1-((*S*)-1-feniletil)aziridina-2-carbaldehído EBE 06048 en forma de un aceite de color amarillo (5,59 g, rendimiento del 81%).



EBE 06048

30

PM: 175,2; Rendimiento: 81%; Aceite de color amarillo.

F_r: EBE 06048: 0,3 (EtOAc:ciclohexano = 20:80).

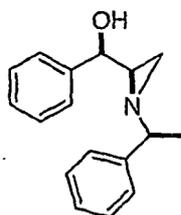
RMN de ¹H (CDCl₃, δ): 1,47 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz, CH₃), 1,94 (d, 1H, *J* = 6,7 Hz, NCH₂), 2,08 (dt, *J* = 2,9 Hz, *J* = 6,4 Hz, NCH), 2,37 (d, 1H, *J* = 2,6 Hz, NCH₂), 2,61 (q, 1H, *J* = 6,6 Hz, NCH), 7,20-7,38 (m, 5H, ArH), 8,92 (d, 1H, *J* = 6,2

Hz).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , δ): 22,7, 32,1, 43,2, 68,1, 125,5, 126,5, 127,6, 142,4, 198,7.

(*R*)-Fenil((*R*)-1-((*S*)-1-feniletíl)aziridin-2-il)metanol EBE 06066.

- 5 A una solución de bromobenceno (4,93 g, 31,4 mmol) en THF 125 ml en una atmósfera de nitrógeno a -78°C se le añadió *t*-BuLi (1,7 M en pentano, 50 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota una solución de (*R*)-1-((*S*)-1-feniletíl)aziridina-2-carbaldehído EBE 06048 (2,5 g, 14,3 mmol) en THF (16,7 ml) a -78°C . La mezcla de reacción se trató con H_2O (20 ml), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío, dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de EtOAc al 0-20% [v/v] en ciclohexano, dando (*R*)-fenil((*R*)-1-((*S*)-1-feniletíl)aziridin-2-il)metanol EBE 06066 (3,13 g, rendimiento del 86%).



EBE 06066

PM: 253,3; Rendimiento: 86%.

F_r : 0,3 (EtOAc:ciclohexano = 20:80).

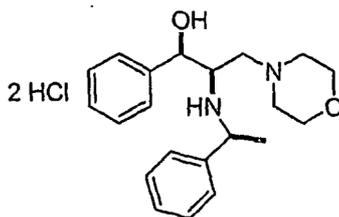
- 15 RMN de ^1H (CDCl_3 , δ): 1,47 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH_3), 1,57 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz, CH), 1,79 (dt, 1H, $J = 3,5$ Hz, $J = 8,7$ Hz, CH), 2,04 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, OCH), 2,35 (s a, 1H, OH), 2,53 (c, 1H, $J = 6,5$ Hz, CH), 4,23 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz, OCH), 7,07-7,13 (m, 2H, ArH), 7,16-7,20 (m, 3H, ArH), 7,24-7,34 (m, 5H, ArH).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , δ): 22,4, 32,0, 44,6, 69,4, 74,1, 125,8 (2xC), 126,9 (2xC), 127,3, 127,6, 128,2 (2xC), 128,7 (2xC), 142,0, 144,2.

- 20 $[\alpha]_D^{22} = -71,53$ ($c = 0,59$, CHCl_3).

Diclorhidrato de D-treo-2-((S)-1-feniletilamino)-3-morfolin-1-fenilpropan-1-ol Compuesto 5 (referencia)

- A una solución de (*R*)-fenil((*R*)-1-((*S*)-1-feniletíl)aziridin-2-il)metanol EBE 06066 (1,5 g, 5,92 mmol) en CH_3CN (19 ml) a TA se le añadió yodotrimetilsilano (3,55 g, 17,8 mmol). La solución se agitó durante 2 h y se añadió morfolina (1,032 g, 11,84 mmol). Después de 2 h a la temperatura de reflujo, la mezcla de reacción se trató con HCl (1 M) para que alcanzara $\text{pH} = 1$ y se agitó durante 10 min. Después de una adición lenta de NaHCO_3 para alcanzar $\text{pH} = 9$, el producto se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró, dando, después de la evaporación, un aceite en bruto de color pardo que se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de MeOH al 0-20% [v/v] en EtOAc, dando D-treo-2-((S)-1-feniletilamino)-3-morfolin-1-fenilpropan-1-ol EBE 06068A (0,831 g, 42%) en forma de un sólido de color pardo pálido. A una solución de D-treo-2-((S)-1-feniletilamino)-3-morfolin-1-fenilpropan-1-ol EBE 06068A (0,100 g, 0,294 mmol) en etanol (1 ml) se le añadió una solución de HCl (0,8 M, 0,816 ml) en EtOH. La evaporación de los volátiles proporcionó diclorhidrato de D-treo-2-((S)-1-feniletilamino)-3-morfolin-1-fenilpropan-1-ol Compuesto 5 en forma de un sólido de color blanco (0,125 g, 100%).



Compuesto 5

PM: 412,37; Rendimiento: 42%; Sólido de color blanco; P.f. (°C): 157,2 (desc.).

F_r: 0,3 (MeOH:EtOAc = 20:80) EBE 06068A.

5 RMN de ¹H (CD₃OD, δ): 1,19 (t, 2H, J = 7,0 Hz, NCH₂), 1,71 (d, 3H, J = 6,8 Hz, CH₃), 3,45 (m, 2H, J = 7,1 Hz, NCH₂), 3,62 (c, 2H, J = 7,1 Hz, N-CH₂), 3,97 (t, 4H, J = 4,5 Hz, OCH₂), 4,06 (m, 1H, CH-N), 4,75 (c, 1H, J = 6,8 Hz, CH-N), 5,21 (d, 1H, J = 5,1 Hz, CH-O), 7,44-7,56 (m, 10H, ArH).

EM-IEN m/z (% de Int. rel.): 341,1 ([MH]⁺, 20).

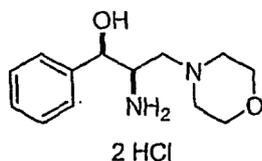
RMN de ¹³C (CD₃OD, δ): 24,4, 54,5 (2xC), 55,5, 55,9, 60,0, 67,0 (2xC), 75,6, 126,3 (2xC), 126,5 (2xC), 127,0, 127,1, 128,1 (2xC), 128,5 (2xC), 142,2, 145,3.

HPLC: Procedimiento A, detección a 254 nm. TR del Compuesto 5 = 4,41 min, área de pico 99%.

10 Diclorhidrato de D-treo-2-amino-3-morfolin-1-fenilpropan-1-ol Compuesto 4.

A una solución de D-treo-2-((S)-1-feniletilamino)-3-morfolin-1-fenilpropan-1-ol EBE 06068A (0,400 g, 1,17 mmol) en MeOH (6 ml) a TA se le añadió ácido acético (0,133 ml, 2,35 mmol). El recipiente de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se añadió Pd(OH)₂ (al 25% en peso, 0,150 g). La atmósfera de nitrógeno se intercambió por hidrógeno usando tres ciclos de vacío y adición de hidrógeno usando un globo de hidrógeno.

15 Después de agitar durante 16 horas en una atmósfera de hidrógeno, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, dando EBE 06070A, la sal acetato de (2R)-amino-3-morfolin-4-il-(1R)-fenil-propan-1-ol (0,279 g, rendimiento del 98%). A una solución de EBE 06070A, la sal acetato de (2R)-amino-3-morfolin-4-il-(1R)-fenil-propan-1-ol (0,100 g, 0,338 mmol) en etanol (1 ml), se le añadió una solución de HCl (0,8 M, 0,930 ml) en EtOH. La evaporación de los volátiles proporcionó diclorhidrato de D-treo-2-amino-3-morfolin-1-fenilpropan-1-ol Compuesto 4 (0,104 g, rendimiento del 100%) en forma de un sólido de color blanquecino. (Adaptado de Shin, S-H.; Han, E.Y.; Park, C.S.; Lee, W.K.; Ha, H.-J. Tetrahedron Asymmetry, 2000, 11, 3293-3301).



Compuesto 4

PM: 309,23; Rendimiento: 99%; Sólido de color blanquecino; P.f. (°C): 183,4.

25 RMN de ¹H (CD₃OD, δ): 3,30-3,77 (m, 6H, CH₂N), 3,92-4,05 (m, 4H, CH₂O), 4,05-4,16 (m, 1H, CH), 4,85-4,98 (m, 1H, CH), 7,35-7,60 (m, 5H, ArH).

RMN de ¹³C (CD₃OD, δ): 53,2, 58,3, 58,5 (2xC), 64,9 (2xC), 72,6, 128,0 (2xC), 130,2 (2xC), 140,3,

EM-IEN m/z (% rel. int.): 237,1 (100, [MH]⁺).

HPLC: CH₃CN isocrático al 10% en H₂O (pH 10, [NH₄OH] = 5 mM), detección UV 254 nm, TR del Compuesto 4 = 6,63 min, área de pico 97,3%.

30 $[\alpha]_D^{22} = -10,7$ (c = 1,00, MeOH).

Preparación del Compuesto 13, el Compuesto 14, el Compuesto 15, el Compuesto 16 y el Compuesto 17

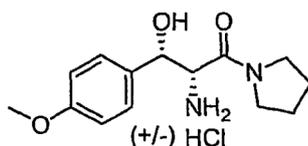
Procedimiento B:

35 A una solución agitada y enfriada (0°C) de hidróxido potásico (380 mg, 5,80 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadieron sucesivamente aldehído (5,80 mmol) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,8 g, 5,8 mmol). La solución se agitó durante 3 h a 0°C y después se concentró. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (100 ml) y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. La concentración produjo un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (ciclohexano:EtOAc = de 70/30 a 0:100) produciendo, después de la evaporación y el secado, una oxazolina intermedia. A una solución agitada de oxazolina en metanol (15 ml) se le añadió ácido clorhídrico (1 ml, 12 mmol). Después de calentar a 60°C durante 2 h, la

mezcla de reacción se concentró y el aceite de color amarillo resultante se coevaporó dos veces con MeOH antes de que solidificara. La trituración en EtOAc:MeOH = 10/1 seguida de filtración dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Clorhidrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 13.

- 5 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento B con 4-metoxibenzaldehído (811 mg, 5,80 mmol). El clorhidrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 13 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (468 mg, rendimiento del 30%).



Compuesto 13

PM: 300,78; Rendimiento: 30,0%; Sólido de color blanco; P.f. (°C):176,6.

- 10 Fr: 0,15 (EtOAc:MeOH = 85:15) base libre.

RMN de ^1H (CD_3OD , δ): 1,37-1,78 (m, 4H, 2x CH_2), 2,17-2,25 (m, 1H, CH_2N), 3,15-3,26 (m, 2H, CH_2N), 3,34-3,40 (m, 2H, CH_2N), 3,79 (s, 3H, CH_3O), 4,06 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz, CH-N), 4,80 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz, CHO), 6,94 (m, 2H, $J = 8,7$ Hz, ArH), 7,33 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, ArH).

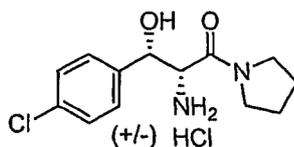
RMN de ^{13}C (CD_3OD , δ): 24,8, 26,6, 47,2, 47,6, 55,9, 59,6, 73,8, 115,0, 128,9, 132,5, 161,7, 166,4.

- 15 EM-IEN m/z (% de Int. rel.): 265,1 ($[\text{MH}]^+$, 10), 247,1 (100).

HPLC: Procedimiento A, detección UV 254 nm, TR del Compuesto 13 = 3,70 min, área de pico 99,00%.

Clorhidrato de DL-*treo*-2-amino-3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 14.

- 20 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento B con 4-clorobenzaldehído (837 mg, 5,80 mmol). El clorhidrato de DL-*treo*-2-amino-3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 14 en forma de un sólido de color blanco (483 mg, rendimiento del 33%).



Compuesto 14

PM: 321,24; Rendimiento: 33,0%; Sólido de color blanco; P.f. (°C): 190,1.

Fr: 0,15 (EtOAc:MeOH = 85:15), base libre.

- 25 RMN de ^1H (CD_3OD , δ): 1,41-1,78 (m, 4H, 2x CH_2), 2,24-2,32 (m, 1H, CH_2N), 3,16-3,28 (m, 2H, CH_2N), 3,34-3,40 (m, 1H, CH_2N), 4,11 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz, CH-N), 4,85-4,88 (m, 1H, CH-O), 7,42 (s, 4H, ArH).

RMN de ^{13}C (CD_3OD , δ): 24,8, 26,6, 47,2, 47,6, 59,2, 73,5, 129,4, 129,8, 135,8, 139,6, 166,1.

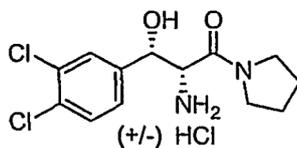
EM-IEN m/z (% de Int. rel.): 269,1/271,1 ($[\text{MH}]^+$, 50/20), 251,1/253,1 (100/30).

HPLC: Procedimiento A, detección UV 254 nm, TR del Compuesto 14 = 4,00 min, área de pico 99,00%.

Clorhidrato de DL-*treo*-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 15.

- 30 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento B con 3,4-diclorobenzaldehído (809 mg, 4,60 mmol). El

clorhidrato de DL-*treo*-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 15 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (522 mg, rendimiento del 31%).



Compuesto 15

PM: 355,69; Rendimiento: 31,0%; Sólido de color blanco; P.f. (°C): 186,3.

5 Fr.: 0,15 (EtOAc:MeOH = 85:15), base libre.

RMN de ^1H (CD_3OD , δ): 1,46-1,82 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2,32-2,40 (m, 1H, CH_2N), 3,20-3,27 (m, 1H, CH_2N), 3,34-3,43 (m, 2H, CH_2N), 4,15 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, CH-N), 4,87-4,90 (m, 1H, CH-O), 7,38 (dd, 1H, $J = 8,3$ Hz, $J = 1,7$ Hz, ArH), 7,57-7,59 (m, 2H, ArH).

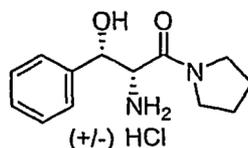
RMN de ^{13}C (CD_3OD , δ): 24,9, 26,7, 47,3, 47,8, 59,0, 72,8, 127,5, 129,8, 131,9, 133,6, 133,7, 141,6, 166,0.

10 EM-IEN m/z (% de Int. rel.): 303,1/305,0 ($[\text{MH}]^+$, 65/45), 111,0 (100). HPLC: Procedimiento A, detección UV 254 nm, TR del Compuesto 15 = 4,20 min, área de pico 99,00%.

Clorhidrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-fenil-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 16.

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento B con benzaldehído (0,613 g, 5,78 mmol). El clorhidrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-fenil-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 16 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,225 g, rendimiento del 14%).

15



Compuesto 16

PM: 270,76; Rendimiento: 14%; Sólido de color blanco; P.f. (°C): 184,9.

20 RMN de ^1H (CD_3OD , δ): 1,30-1,42 (m, 1H, CH_2), 1,50-1,60 (m, 1H, CH_2), 1,60-1,80 (m, 2H, CH_2), 2,05-2,15 (m, 1H, CH_2), 3,12-3,30 (m, 2H, NCH_2), 3,30-3,40 (m, 1H, NCH_2), 4,09 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, CH-N), 4,80-4,95 (m, 1H, CH-O), 7,30-7,45 (m, 5H, ArH).

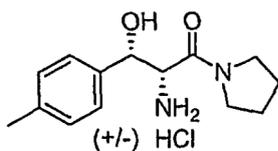
RMN de ^{13}C (CD_3OD , δ): 24,7, 26,5, 47,2, 47,5, 59,5, 74,2, 127,7, 129,7, 130,0, 140,8, 166,3.

EM-IEN m/z (% de Int. rel.): 235,2 ($[\text{MH}]^+$, 100).

HPLC: Procedimiento A, detección UV 254 nm, TR del Compuesto 16 = 3,56 min, área de pico 96,4%.

Clorhidrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-*p*-tolilpropan-1-ona Compuesto 17.

25 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento B con 4-metil-benzaldehído (0,694 g, 5,78 mmol). El clorhidrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-*p*-tolilpropan-1-ona Compuesto 17 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,044 g, rendimiento del 3%).



Compuesto 17

PM: 284,78; Rendimiento: 3%; Sólido de color blanco; P.f. (°C): 184,2.

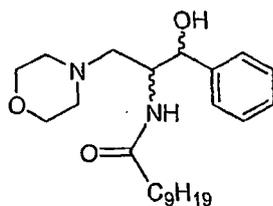
5 RMN de ^1H (CD_3OD , δ): 1,28-1,40 (m, 1H, CH_2), 1,50-1,60 (m, 1H, CH_2), 1,60-1,80 (m, 2H, CH_2), 2,10-2,22 (m, 1H, CH_2), 2,34 (s, 3H, CH_3), 3,10-3,25 (m, 2H, NCH_2), 3,25 -3,40 (m, 1H, NCH_2), 4,07 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, CH-N), 4,80 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, CH-O), 7,21 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, ArH), 7,30 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, ArH)

RMN de ^{13}C (CD_3OD , δ): 21,2, 24,8, 26,5, 47,2, 47,5, 59,6, 74,1, 127,6, 130,2, 137,7, 140,1, 166,4.

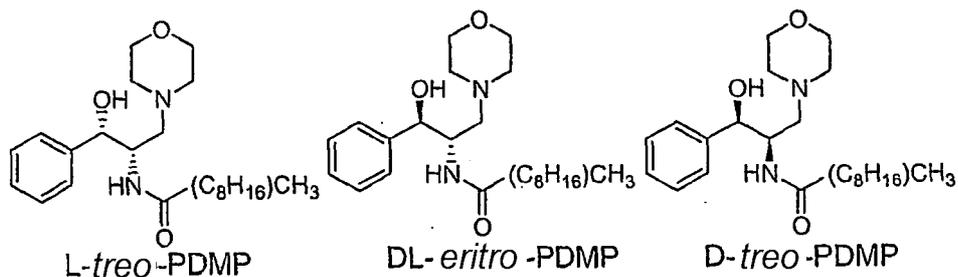
EM-IEN m/z (% de Int. rel.): 249,2 ($[\text{MH}]^+$, 30).

HPLC: Procedimiento A, detección UV 254 nm, TR del Compuesto 17 = 3,90 min, área de pico 99,9%.

Isómeros y enantiómeros de 1-fenil-2-decanoilamino-3-morfolin-1-propanol (PDMP)



PDMP
mezcla de isómeros
DL-eritro y DL-treo



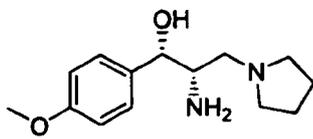
10

Los isómeros y enantiómeros mostrados anteriormente, cuando sea aplicable, de 1-fenil-2-decanoilamino-3-morfolin-1-propanol (PDMP) están disponibles en el mercado en Matreya, LLC, y pueden prepararse de acuerdo con las referencias aplicables descritas en la sección técnica antecedente de la presente solicitud. Específicamente, la preparación de PDMP se describe en Inokuchi, J. y col., J. Lipid Res. 28, 565-571, 1987; Radin, A. y col., NeuroProtocols, 3(2), 145-55, 1993; Radin, A. y col., J. Lipid Res. 36, 611-621, 1995 y el documento US 5916911. El D-treo-PDMP enantiómicamente puro se ha presentado por Mitchell, Scott A. [J. Org. Chem., 63 (24), 8837-8842, 1998]; Miura, T. y col., [Bioorg. Med. Chem., 6, 1481-1498, 1998]; Shin, S. y col., [Tetrahedron asymmetry, 11, 3293-3301, 2000]; documento WO 2002012185. La síntesis de L-treo-PDMP enantiómicamente puro se describe por Mitchell, Scott A., [J. Org. Chem., 63 (24), 8837-8842, 1998]; Miura, T. y col., [Bioorg. Med. Chem., 6, 1481-1498, 1998]; y documento JP-A-9-216858.

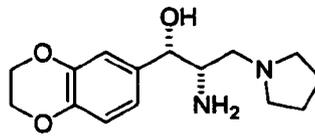
20

REIVINDICACIONES

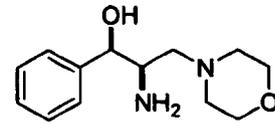
1. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos mostrados por las siguientes fórmulas estructurales



D-treo

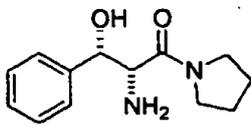


DL-treo

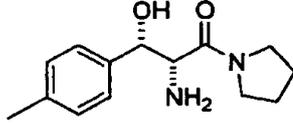


2 HCl
D-treo

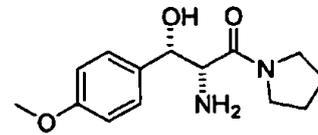
5



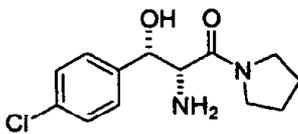
HCl
DL-treo



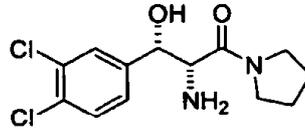
HCl
DL-treo



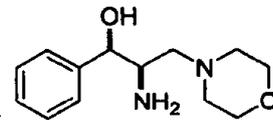
HCl
DL-treo



HCl
DL-treo



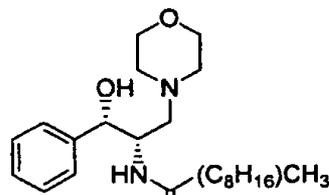
HCl
DL-treo



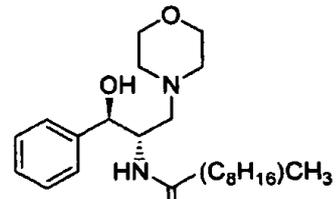
2 HCl
DL-treo



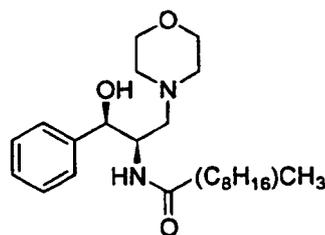
2 HCl
L-treo



L-treo-PDMP



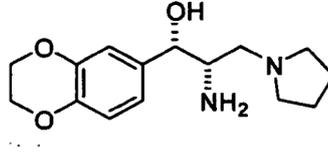
DL-eritro-PDMP



D-treo-PDMP

o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un analgésico.

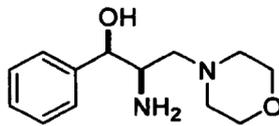
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto que tiene la fórmula



DL-treo

- 5 o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

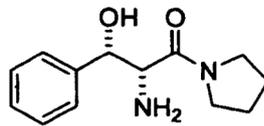
3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto que tiene la fórmula



**2 HCl
D-treo**

o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

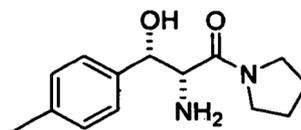
- 10 4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto que tiene la fórmula



**HCl
DL-treo**

o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

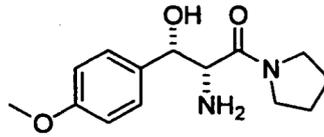
- 15 5. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto que tiene la fórmula



**HCl
DL-treo**

o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

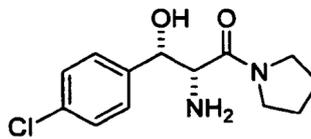
6. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto que tiene la fórmula



HCl
DL-treo

o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

7. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto que tiene la fórmula

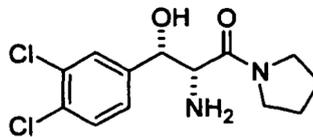


HCl
DL-treo

5

o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

8. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto que tiene la fórmula

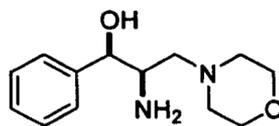


HCl
DL-treo

10

o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

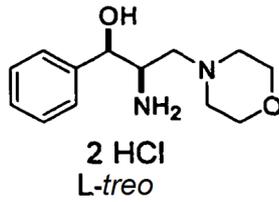
9. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto que tiene la fórmula



2 HCl
DL-treo

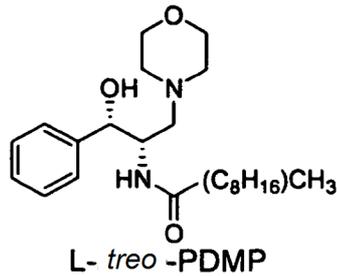
o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

- 15 10. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto que tiene la fórmula



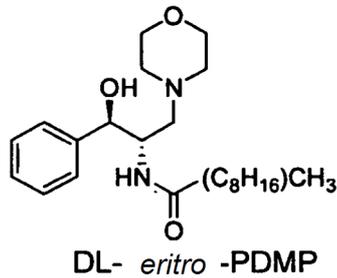
o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

11. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto que tiene la fórmula



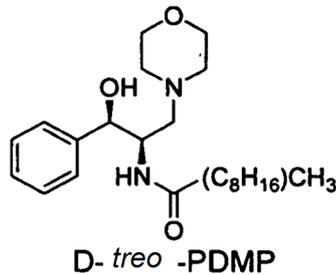
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

12. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto que tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

13. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto que tiene la fórmula



10

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.