

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 612**

51 Int. Cl.:

C07D 213/38 (2006.01)

C07D 319/18 (2006.01)

C07D 295/12 (2006.01)

A61K 31/4409 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2006 E 06719433 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2013 EP 1841742**

54 Título: **3-heteroaril-3-hidroxi-2-amino-propilaminas y compuestos relacionados que tienen actividad analgésica y/o inmunoestimulante**

30 Prioridad:

26.01.2005 US 647271 P

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

03.01.2014

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 DUPONT DRIVE
IRVINE CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**LEBLOND, BERTRAND;
BEAUSOLEIL, ERIC;
TAVERNE, THIERRY y
DONELLO, JOHN E.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 436 612 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

3-heteroaril-3-hidroxi-2-amino-propilaminas y compuestos relacionados que tienen actividad analgésica y/o inmunestimulante

Antecedentes de la invención

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

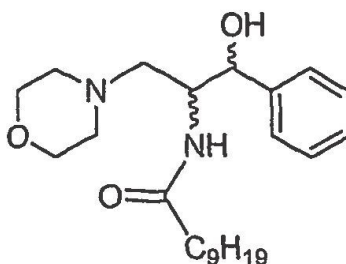
Campo de la invención

La presente invención se refiere a 1-heteroaril-1-hidroxi-2,3-diamino-propilaminas y compuestos relacionados que tienen actividad analgésica y en algunos casos inmunestimulante.

- 10 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como principio activo para aliviar o eliminar el dolor en mamíferos y/o estimular el sistema inmunitario en mamíferos y a métodos para usar dichas composiciones farmacéuticas como analgésicos y/o inmunestimulantes.

Antecedentes de la técnica

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

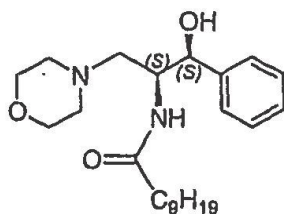


PDMP

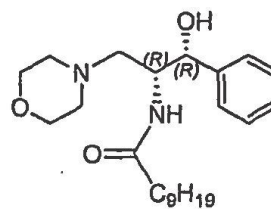
- 20 mezcla de isómeros DL-eritro y DL-treo

- 25 Estos derivados inhiben la formación de glucosilceramida (GlcCer) inhibiendo la enzima GlcCer sintasa, reduciendo de este modo el nivel de glicoesfingolípidos. Los isómeros más activos tienen la configuración *R,R*-(D-treo)-. Durante la síntesis se producen cuatro enantiómeros. Debido a que solamente los enantiómeros D-treo están activos en la inhibición de glucosilceramida sintasa, se realizó resolución de los inhibidores de D-treo activos por cromatografía quiral.

Además, D-treo-PDMP tiene actividad antitumoral mediante inhibición de la biosíntesis de glicoesfingolípidos como se describe en Inokuchi J., *Cancer Letters* 38 (1-2), 23-30, 1987.



L-treo-PDMP



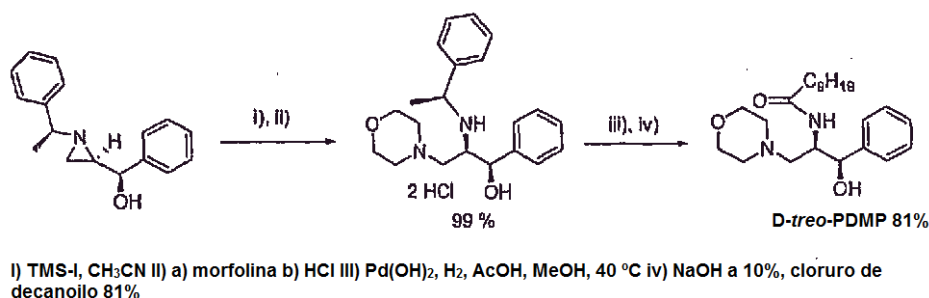
D-treo-PDMP

- 30 Además, también se ha indicado que D-treo-PDMP suprime la función sináptica en Mizutani A. *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 222, 494-498, 1996.

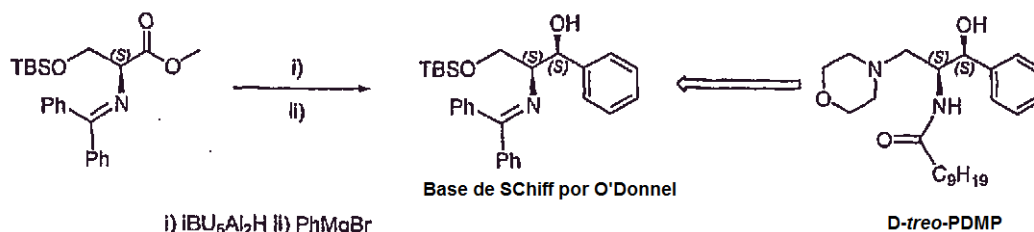
La preparación de D-treo-PDMP enantioméricamente puro se ha presentado por Mitchell, Scott A. [*J. Org. Chem.*, 63 (24), 8837-8842, 1998]; Miura, T. *et al.*, [*Bioorg. Med. Chem.*, 6, 1481-1498, 1998]; Shin, S. *et al.*, [*Tetrahedron asymmetry*, 11, 3293-3301, 2000]; documento WO 2002012185.

L-*treo*-PDMP es un agente para tratar enfermedades neuronales, documento WO 95/05177. También se describe que este compuesto es un agente para proteger el cerebro en el documento US 6407064. Además el tratamiento con L-*treo*-PDMP después de isquemia de prosencéfalo transitoria en ratas alivió el déficit de una memoria espacial bien aprendida por una tarea de laberinto de 8 ramas, lo que sugiere un potencial para trastornos neurodegenerativos como se describe en Inokuchi *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 845(1), 219-224, 1998 y documento JP 10324671 (Seikagaku Kogyo Co.).

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

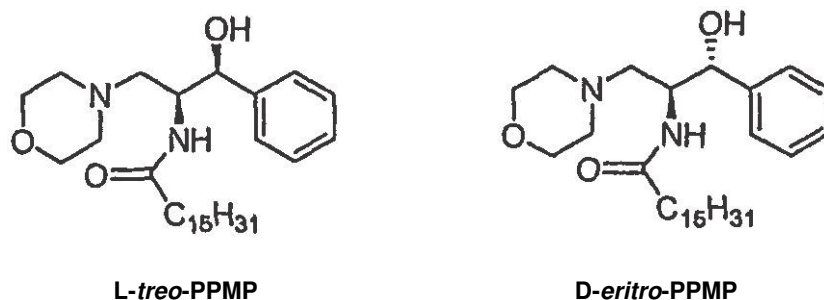


Por otro lado, la síntesis de (1*S*,2*S*)-1-fenil-2-decanoilamino-3-morfolino-1-propanol enantioméricamente puro (L-*treo*-PDMP) a partir de L-serina también se ha descrito por Mitchell, Scott A., *J. Org. Chem.*, 63 (24), 8837-8842, 1998.



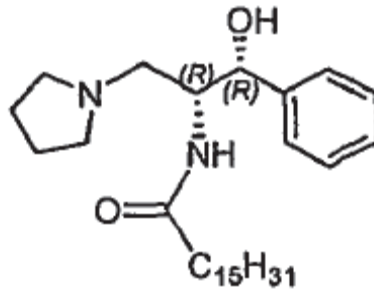
Otros métodos conocidos para obtener L-*treo*-PDMP se describen en Miura, T. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, 6, 1481-1498, 1998 y en el documento JP-A-9-216858. L-*treo*-PDMP es un agente para tratar enfermedades neuronales, documento WO 95/05177. También se describe que este compuesto es un agente para proteger el cerebro en el documento US 6407064. Además el tratamiento con L-*treo*-PDMP después de isquemia de prosencéfalo transitoria en ratas alivió el déficit de una memoria espacial bien aprendida por una tarea de laberinto de 8 ramas, lo que sugiere un potencial para trastornos neurodegenerativos como se describe en Inokuchi *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 845(1), 219-224, 1998 y documento JP 10324671 (Seikagaku Kogyo Co.).

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



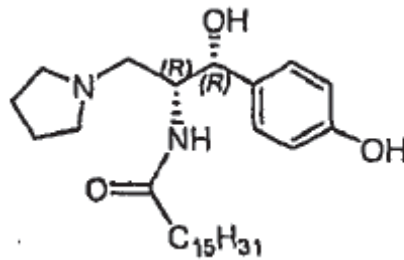
Se ha descubierto que compuestos con grupos acilo grasos de cadena más larga (que decanoilo) son sustancialmente más eficaces como inhibidores de GCS. Se obtuvieron en primer lugar análogos de D-*treo*-1-fenil-2-palmitoilamino-3-pirrolidino-1-propanol (P4 o PPPP) por una reacción de Mannich como se describe por Abe, A. *et*

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



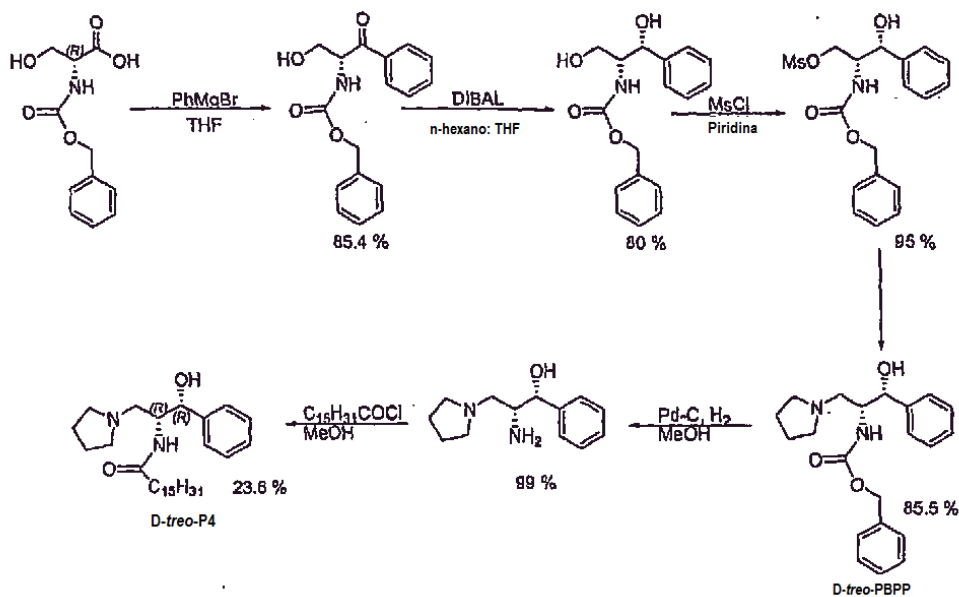
D-treo-P4

La preparación de D-treo-4'-hidroxi-P4, uno de los inhibidores más potentes de GCS, fue descrito por Lee, L. *et al.*, *J. Biol Chem*, 274, 21, 14662-14669, 1999. Además, se diseñó y ensayó una serie de sustituciones de dioxano. Éstas incluían 3',4'-metilendioxiifenil-3',4'-etilendioxiifenil- y homólogos sustituidos de 3',4'-trimetilendioxiifenilo.



D-treo-4'-hidroxi-P4

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, fue descrito por Jimbo M. *et al.*, *J. Biochem.*, 127(3), 485-91, 2000 y en el documento EP 782992 (Seikagaku Kogyo Co.). PBPP se describe como un potente inhibidor de GCS.

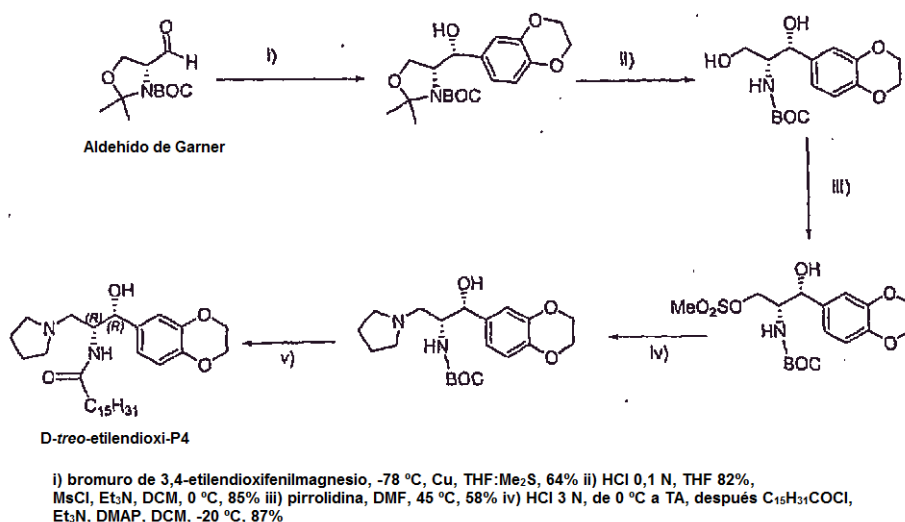


10

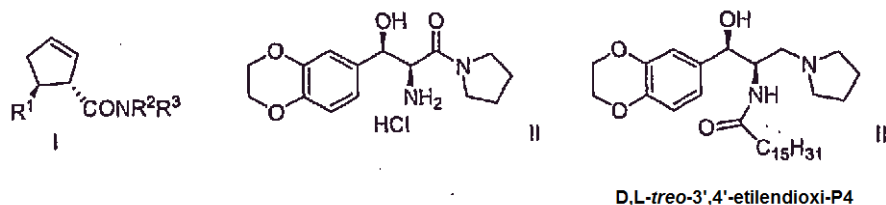
Se describieron nuevos profármacos de derivados de P4 en los documentos US 20020198240 y WO 2002062777.

Se describieron síntesis de D-treo-etilendioxi-P4 y D-treo-p-metoxi-P4 enantioméricamente puros por Husain A. y

Ganem B., *Tetrahedron Lett*, 43, 8621-8623, 2002. Las etapas clave son unas adiciones *syn* altamente selectivas de reactivos de Grinard de arilo a aldehído de Garner.

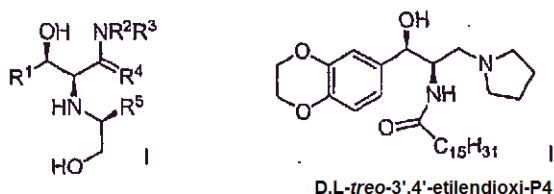


Se describieron síntesis diastereoselectivas de análogos de P4 en los documentos US 03/0153768 y WO 2003045928 (Genzyme Corp.); Se prepararon oxazolinas I [R¹ = arilo sustituido o sin sustituir; R², R³ = H, alifático sustituido o sin sustituir; NR²R³ = heterocíclico] como intermedios para inhibidores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



Se describieron síntesis de análogos de P4 enantioméricamente puros en el documento WO 2003008399 (Genzyme Corp.).

Se prepararon 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], para su uso terapéutico como inhibidores de GCS. Por lo tanto, se preparó D-treo-etilendioxo-P4 mediante una secuencia sintética multietapa, partiendo de S-(+)-Ph glicinol, fenil- α -bromoacetato, 1,4-benzodioxano-6-carboxaldehído, pirrolidina y cloruro de palmitoilo.

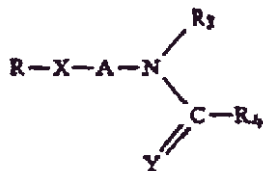


Recientemente, se han sintetizado nuevos análogos de D-treo-P4 que portan sustituyentes de éter en el anillo aromático a partir de D-serina y se ha descubierto que suprimen la extensión de neuritas en una línea celular de insecto embrionaria como se ha descrito por Slavish., J. P. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 1487-1490, 2004.

Referencias adicionales que sirven como antecedentes a la presente invención son las Patentes de Estados Unidos N° 5.945.442; 5.952.370; 6.030.995 y 6.051.598; *Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals* (1996), 38(3), 285-97; la solicitud PCT publicada WO 01/38228; y *Kastron et al. Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis*,

Kimijas Serija (1965) (4), 474-7.

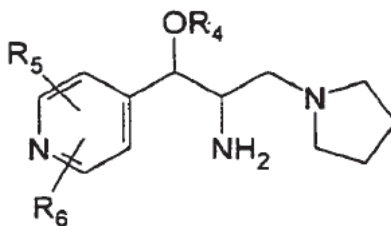
El documento US-A-5 767 121 desvela una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula y el uso de la composición como agente analgésico o inmunomodulador:



- 5 en donde R es un anillo piridina opcionalmente sustituido; X es un átomo de oxígeno o $-S(O)_n$; n es 0, 1 o 2; A es un residuo hidrocarburo bivalente C_{1-15} cuyo resto ramificado puede tener un sustituyente; Y es un átomo de oxígeno o azufre; R_3 es un átomo de hidrógeno o un residuo hidrocarburo opcionalmente sustituido; R_4 es un residuo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico, monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido; y R_3 y R_4 pueden unirse junto con el grupo carbamoilo o el grupo tiocarbamoilo al que están acoplados para formar un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R_3 o R_4 pueden estar independientemente acoplados a A para formar un anillo.

Compendio de la invención

Una realización de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 15 en donde R_4 es H o $CO-R_8$; R_5 y R_6 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ; y R_8 es alquilo C_{1-6} .

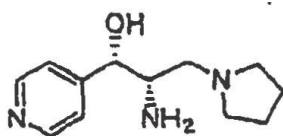
Otra realización de la invención es un compuesto/sal como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento del dolor en un mamífero.

- 20 Una realización adicional de la invención es una composición farmacéutica para tratar el dolor en un mamífero, comprendiendo la composición, un compuesto/sal como se ha definido anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

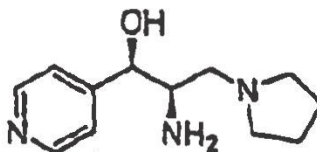
Descripción detallada de la invención

- 25 Una descripción general de los compuestos de la invención se proporciona en la sección de Compendio. Los compuestos de la invención contienen dos centros asimétricos, de manera que los compuestos pueden existir tanto en formas enantioméricas como en diastereoméricas. De hecho, los compuestos de la presente invención tienen dos carbonos asimétricos adyacentes entre sí y, por tanto, pueden existir en forma *eritro* o *treo*, teniendo cada una de estas dos formas enantiomómeros *dextrógiros* (D) o *levógiros* (L). Aunque generalmente se prefiere la forma *treo* de acuerdo con la presente invención por su actividad analgésica, a menos que específicamente se indique lo contrario, el alcance de la presente invención incluye todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas diastereoméricas y racémicas. A la luz de lo anterior, debería entenderse claramente que la designación "DL" o "(+/-)" o "(±)" en la presente solicitud incluye el enantiómero dextrógiro puro, el enantiómero levógiro puro y todas las mezclas racémicas, incluyendo mezclas en las que los dos enantiómeros están presentes en proporciones iguales o desiguales. Además, por motivos de simplicidad en muchas de las fórmulas estructurales, tales como en el ejemplo posterior, sólo se muestra en realidad uno de los enantiómeros, pero cuando aparece la designación "DL" (o "(+/-)" o "(±)", ésta también incluye la forma enantiomérica (imagen especular) de la estructura que realmente se muestra en la fórmula.

Por Ejemplo:

DL-treo o \pm -treo

Por lo tanto, en el ejemplo anterior, únicamente se muestra un enantiómero, pero debido a que la designación "DL" (o "(+/-)" o "(\pm)") aparece por debajo de la fórmula, también se incluyen su isómero óptico



5

y todas las mezclas racémicas de los dos isómeros ópticos.

En el caso de algunos compuestos de la presente invención, un enantiómero del *treo*, y en algunos casos del *eritro*, es significativamente más activo como analgésico o inmunoestimulador que el otro enantiómero del mismo par.

10 Teniendo presentes los ejemplos anteriores, una persona con conocimientos medios en la técnica debería comprender fácilmente el alcance de cada uno de los ejemplos descritos, aunque en un sentido amplio, todos los isómeros, enantiómeros y mezclas racémicas están dentro del alcance de la invención.

El término "alquilo" en la descripción general y definición de los compuestos incluye cadenas lineales, así como grupos alquilo de cadena ramificada.

15 En general, los compuestos de la invención pueden formar sales con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, y dichas sales farmacéuticamente aceptables también están dentro del alcance de la invención.

R_5 y R_6 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , y preferiblemente son H.

Los compuestos más preferidos actualmente de la invención se describen con sus fórmulas estructurales en la Tabla y/o descripción posteriores, mostrando la actividad de compuestos ejemplares relacionada con su capacidad de actuar como analgésicos.

20 **Actividad biológica, modos de administración**

Los compuestos de la invención tienen actividad analgésica y/o inmunoestimulante en mamíferos.

25 Un modelo o ensayo aceptado en la técnica para medir un efecto analgésico de un compuesto en 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 la ligación quirúrgica de los nervios raquídeos L5 (y opcionalmente el L6) en un lateral en animales experimentales. Las ratas que se recuperan de la cirugía aumentan de peso y presentan un nivel de actividad general similar al de ratas normales. Sin embargo, estas ratas desarrollan anomalías del pie, en las que la pata trasera está moderadamente evertida y los dedos se mantienen juntos. Resulta más importante que la pata trasera en el lateral afectado por la cirugía parece sensibilizarse a estímulos mecánicos de umbral bajo y percibirá dolor en lugar de la leve sensación de tacto. Esta sensibilidad a tacto normalmente no doloroso, llamada "alodinia táctil", se desarrolla durante la primera semana después de la cirugía y dura 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. Ninguna de estas respuestas se ve normalmente en el grupo de control.

35 Para producir la alodinia táctil, las ratas se anestesian antes de la cirugía. El sitio quirúrgico se afeita y se prepara bien con betadine o bien con Novocaína. Se realiza una incisión desde la vértebra torácica XIII hacia abajo hacia el hueso sacro. El tejido muscular se separa de la vértebra espinal (lado izquierdo) a los niveles de L4-S2. Se localiza la vértebra L6 y se retira cuidadosamente la apófisis transversa con unas tenazas pequeñas para exponer los nervios raquídeos L4-L6. Los nervios raquídeos L5 y L6 se aíslan y se ligan estrechamente con hilo de seda 6-0. Se realiza el mismo procedimiento en el lado derecho como un control, excepto que no se realiza ligación de los nervios raquídeos.

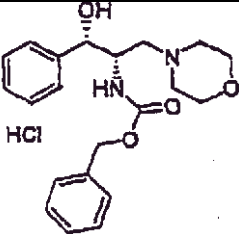
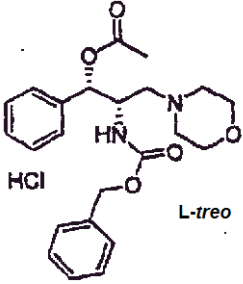
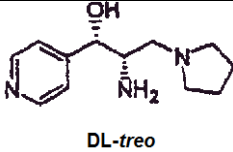
40 Después de que se confirma una hemostasia completa, las heridas se suturan. Se aplica una cantidad pequeña de pomada antibiótica al área en que se ha realizado la incisión, y la rata se transfiere a la jaula de plástico de recuperación bajo una lámpara de temperatura caliente regulada.

El día del experimento, al menos siete días después de la cirugía, se administran los fármacos de ensayo típicamente a seis ratas por grupo de ensayo mediante 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 inyectándolos en la cavidad intraperitoneal. Para 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 de sonda de calibre 18, de 3 pulgadas (7,62 cm) que se inserta lentamente a través del esófago y en el estómago.

La alodinia táctil se evalúa mediante pelos de von Frey, que son una serie de pelos finos con diferencias crecientes de rigidez. Las ratas se sitúan en una jaula de plástico con un fondo de malla de alambre y se permite que se aclimaten durante aproximadamente 30 minutos. Para establecer la línea basal prefarmacológica, los pelos de von Frey se aplican perpendicularmente a través de la malla a la región plantar media de las patas traseras de las ratas con suficiente fuerza para provocar que se combe ligeramente y se mantienen 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 que es una respuesta positiva. Un animal normal no responderá a estímulos en este intervalo, pero una pata ligada quirúrgicamente se retirará en respuesta a un pelo de 1-2 gramos. El umbral de retirada de pata del 50% se determina usando el método 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 de fármaco. El umbral postfármaco se compara con el umbral prefármaco y el porcentaje de inversión de sensibilidad táctil se calcula basándose en un umbral normal de 15,1 gramos.

La **Tabla 1** posterior indica el grado de inversión del dolor obtenido en el modelo de Chung con ciertos compuestos. La administración intraperitoneal (i.p.) y/o intravenosa (iv) de los compuestos fue en dosis que variaban de 1 µg/kg a 300 µg/kg o 3 mg/kg PO y el porcentaje máximo de inversión de la alodinia se midió a 15, 30 o 60 minutos después de la administración, como se indica en la tabla. Los datos se expresan como el mayor % de inversión de alodinia (de 3 puntos temporales: 15 minutos, 30 minutos o 60 minutos después del fármaco) con un mínimo de un 20% de inversión de alodinia en el modelo de rata de Chung. Se realizaron comparaciones entre grupos (tratado con fármaco frente a tratado con disolución salina) usando un ensayo de t para muestras no relacionadas, de dos muestras, de dos colas. 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 analgesia significativa a 100 mg/kg no se consideran analgésicos.

TABLA 1

Nº de compuesto	Fórmula química	% máximo de inversión del dolor: tiempo después de la dosis	Dosis µg/kg, modo de administración
1 (referencia)		44% 30 min	300 µg/kg IP
3 (referencia)		92% 60 min	300 µg/kg IP
46		96% 60 min	30 µg/kg IP

Un método aceptado en la técnica para medir la inestímulo comprende administración sistémica de compuestos para ensayar con respecto a la capacidad para estimular el sistema inmunitario, posiblemente debido a

regulación positiva no específica del sistema hemolinforreticular. Esta regulación positiva podría dar como resultado un aumento del número de linfocitos tanto de linaje de linfocitos T como de B. Aunque el solicitante no desea quedar ligado a la teoría biológica de la inmunoestimulación, la eficacia inmunoestimuladora real de los compuestos puede demostrarse *in vivo* ensayando el tamaño esplénico en respuesta a la administración del compuesto de ensayo a ratas de especie de ensayo de laboratorio. En términos generales, cualquier compuesto que muestre agrandamiento esplénico después de la dosificación de 200 mg/kg o menos puede considerarse un inmunoestimulador.

Modos de administración:

Los compuestos de la invención pueden administrarse a dosificaciones farmacéuticamente eficaces. Dichas dosificaciones son normalmente la dosis mínima necesaria para conseguir el efecto terapéutico deseado; en el tratamiento de dolor crónico, esta cantidad sería aproximadamente la necesaria para reducir la incomodidad provocada por el dolor a niveles tolerables. Para adultos humanos dichas dosis generalmente estarán 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 real del compuesto para administrar en cualquier caso dado se determinará por un médico que tenga en cuenta las circunstancias relevantes, tales como la gravedad del dolor, la edad y el peso del paciente, la condición física general del paciente, la causa del dolor y la vía de administración.

Los compuestos son útiles en el tratamiento del dolor en un mamífero; particularmente un ser humano. Preferentemente, se proporcionará al paciente el compuesto por vía oral en cualquier forma aceptable, tal como un comprimido, líquido, cápsula, polvo y similares. Sin embargo, pueden ser deseables o necesarias otras vías, particularmente si el paciente padece náusea. Dichas otras vías pueden incluir, sin excepción, modos de suministro transdérmico, intraperitoneal, parenteral, subcutáneo, intranasal, intratecal, intramuscular, intravenoso e intrarrectal. Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dicho excipiente puede ser un vehículo o un diluyente; este se mezcla habitualmente con el compuesto activo, o se permite que diluya o incluya el compuesto activo. Si es un diluyente, el medio de soporte puede ser sólido, semisólido o material líquido que actúa como un excipiente o vehículo para el compuesto activo. Las formulaciones 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 habitualmente contendrá una o más sales para influir en la presión osmótica de la formulación.

El dolor, particularmente el dolor crónico, puede tratarse mediante la administración de uno o más de los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos a un mamífero que los necesite. Como se ha indicado anteriormente, el compuesto se formulará habitualmente de una forma coherente con el modo deseado de suministro.

Los compuestos de la invención que son inmunoestimulantes se administran sujetos a los mismos principios básicos que los compuestos que tienen actividad analgésica, en dosis que se determinan mejor en cada caso y/o en cada especie y, en el caso de seres humanos, en ocasiones en cada paciente. En términos generales, la dosis eficaz estará en el intervalo de 10 µ/kg a 200 mg/kg.

Métodos sintéticos para obtener los compuestos de la invención, sección experimental

El compuesto de la invención puede sintetizarse utilizando los métodos sintéticos descritos en la sección experimental, más adelante, o modificaciones tales de los métodos experimentales que se describen más adelante, que se harán evidentes para los expertos en la técnica a la luz de la presente descripción.

General

Se registraron espectros de ¹H RMN a temperatura ambiente con un espectrómetro Avance 300 (Bruker). Los compuestos se analizaron por cromatografía líquida de alto rendimiento y fase inversa (HPLC) usando un sistema Waters Autopurification, equipado con una bomba Waters 2525, un detector de matriz de fotodiodos Waters 2696 y una columna XTerra (Nº Pieza 186000482, 5 µm, C18, 4,5 x 50 mm).

El método de HPLC usado fue un gradiente de 5% de disolvente B a 100% en 7 min. El disolvente A fue H₂O con TFA a 0,05% y el disolvente B fue CH₃CN con TFA a 0,05% (Método 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, los disolventes se retiraron por evaporación usando un evaporador rotatorio de vacío, sin que la temperatura del baño de agua excediera 40 °C.

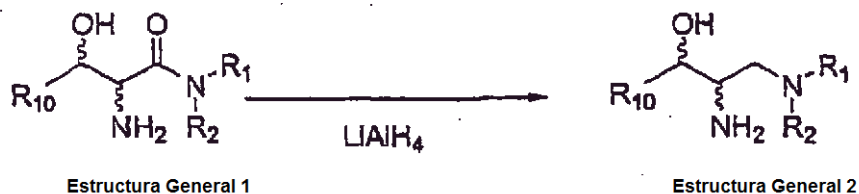
Rutas sintéticas generales

El compuesto de la invención puede sintetizarse utilizando los métodos sintéticos que se describen en un sentido general inmediatamente a continuación, y con mayor detalle en la sección experimental de la presente solicitud, o por modificaciones tales de los métodos generales y experimentales que se describen más adelante, que se

volverán evidentes para los expertos en la técnica a la luz de la presente descripción.

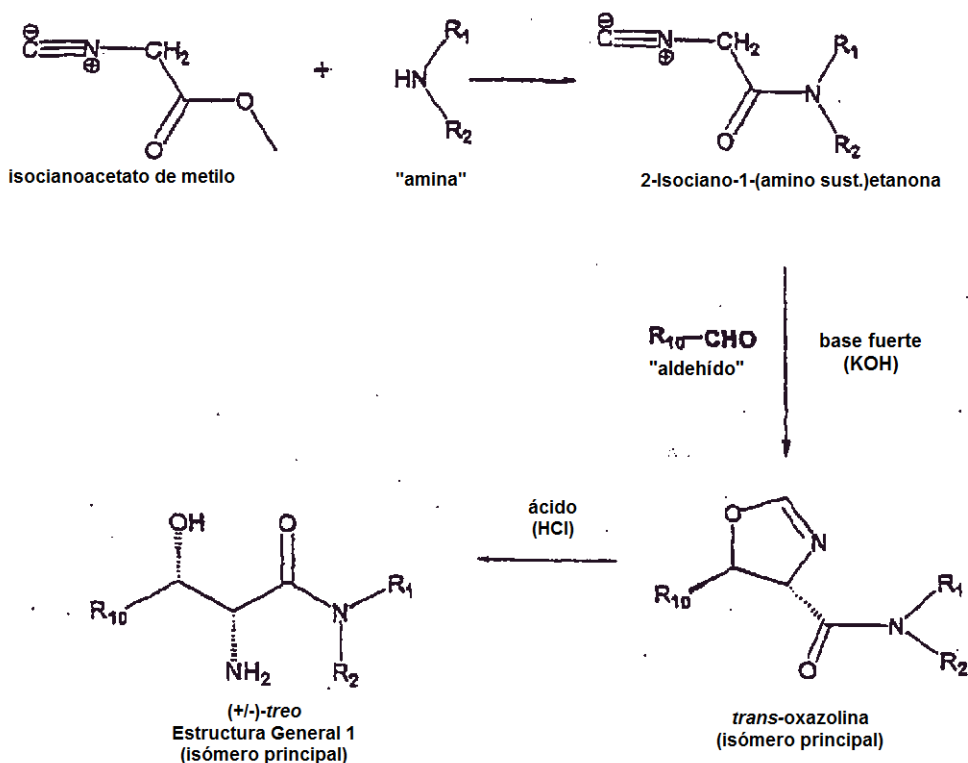
Una ruta sintética general al compuesto de la presente invención, que son "1-hidroxil-propilaminas" sustituidas puede dirigirse través de la síntesis de los compuestos de "3-hidroxil-propil amida" sustituidos correspondientes, seguido de reducción del grupo carbonilo del resto "amida de ácido carboxílico" con un agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio, o un agente reductor similar:

5



Esquema Sintético General A

Los compuestos de "3-hidroxil-propilamida" sustituida pueden sintetizarse, en términos generales, como se describe a continuación en el siguiente Esquema de Reacción 1.



10

Esquema General de Reacción 1

Por lo tanto, de acuerdo con el **Esquema General 1**, se hace reaccionar isocianoacetato de metilo (o isocianoacetato de etilo disponible en el mercado) con una "amina" que es pirrolidina. Después, el derivado de amida de ácido 2-isocianoacético se hace reaccionar en metanol, en presencia de una base (tal como KOH) con un "aldehído" que incluye el grupo R₁₀ (piridina (sustituida)) para proporcionar una *trans* "oxazolina" con alta diastereoselectividad (proporciones *trans:cis* generalmente >97:3) como se muestra en el Esquema General de Reacción 1. Después, la *trans* oxazolina se trata en metanol con un ácido fuerte, tal como HCl, para abrir el anillo y para proporcionar los intermedios de amida de ácido *treo*-3-sustituido-3-hidroxi-2-amino-propiónico (con proporciones de *treo/eritro* generalmente >97:3) como se muestra en el Esquema General de Reacción 1.

15

20

Otra ruta sintética general puede seguir, en términos generales, la síntesis del Compuesto 1 o el Compuesto 3, que se describe específicamente en detalle en la sección experimental posterior, modificada con modificaciones tales, que a la luz de la presente descripción, se volverán evidentes para una persona con conocimientos medios en la técnica.

Se obtienen compuestos isoméricamente puros y/o enantioméricamente puros y derivados adicionales de los

intermedios de amida de ácido 3-sustituido-3-hidroxi-2-amino-propiónico o de las 1-hidroxipropilaminas sustituidas de la invención mediante técnicas de separación y reacciones que, *per se*, son bien conocidas para el químico sintético. Algunas de las reacciones y técnicas de separación típicas se describen de forma general más adelante.

5 La separación de isómeros *treo* y *eritro*, cuando se forman ambos en las reacciones que conducen a los compuestos de la invención, puede realizarse típicamente por métodos cromatográficos. La separación cromatográfica puede suceder a nivel de los compuestos intermedios de amida de ácido 3-hidroxi-propiónico sustituido o a nivel de los compuestos de 1-hidroxilpropilamina sustituida de la invención.

10 Los isómeros *treo* que se forman con mayor abundancia también pueden convertirse en isómeros *eritro* mediante oxidación a nivel cetona del grupo hidroxilo en la posición 3 del resto de ácido propanoico y a continuación reduciendo la cetona resultante a nivel hidroxilo en los compuestos de amina de ácido 3-sustituido-3-hidroxi-2-amino-propiónico intermedios o en los compuestos de la invención.

La separación de mezclas enantioméricas puede realizarse en columnas Chiralpack que son bien conocidas en la técnica.

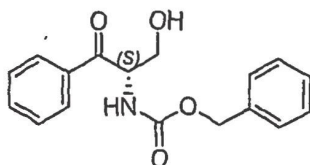
15 La función amino en la posición 2 del resto propilamina es, en términos generales, más reactiva hacia acilación y carbamoylación que el grupo hidroxilo en la posición 1. Una función butilo terciario carbamoilo o función bencilcarbamoilo puede servir como grupo protector retirable de la de la función 2-amino.

Descripción detallada de la síntesis de compuestos preferidos (sección experimental)

Preparación de hidrocloreuro de L-*treo*-1-hidroxi-3-morfolino-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de bencilo, Compuesto 1 (compuesto de referencia)

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

A una disolución 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 nitrógeno, se le añadió gota a gota bromuro de fenilmagnesio 1 M en THF (32 mL, 200 mmol). (El símbolo Z designa un grupo bencilcarbamoilo). La mezcla se agitó durante 15 h a TA en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente una disolución de HCl 2 M (100 mL) a 0 °C y la mezcla se repartió entre acetato de etilo (750 mL) y agua ácida. La capa 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 de 60%) se cristalizó en una mezcla de acetato de etilo:hexano = 25 mL:20 mL para dar (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 de 20%).



TTA 08010B

30 PM: 299,32; Rendimiento: 20%; Sólido de color blanco; Pf (°C): 106,5.
R_f: 0,75 (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1).

¹H-RMN (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).

¹³C-RMN (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.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 300,1 ([MH]⁺, 5), 256,1 (100).

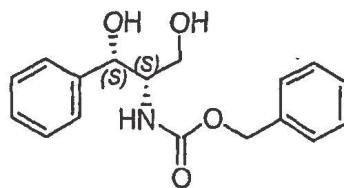
HPLC: Método A, detección UV 254 nm, TR de TTA 08010B = 5,40 min, área de pico 98,5%.

40 [α]_D²² = -5,8 (c = 1,00, MeOH).

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

45 A una disolución 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 durante 2 h a -78 °C, después durante 1,5 h a TA. Se añadió lentamente una disolución 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), 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 se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2 a 97:3) para dar 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 de 78%).



TTA 08012

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

R_f: 0,30 (CH₂Cl₂:MeOH = 95/5).

5 ¹H-RMN (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), 3,80-3,89 (m, 1H, CH), 4,95 (s, 2H, ArCH₂O), 5,57 (d, 1H, J = 8,3 Hz, NH), 7,17-7,38 (m, 10H, ArH).

¹³C-RMN (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.

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

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, TR de TTA 08012 = 5,00 min,

10 área de pico 99,5%.

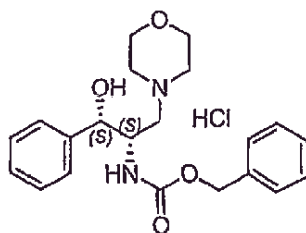
[α]_D²² = +39,4 (c = 1,00, MeOH).

Hidrocloreto de *treo*-1-hidroxi-3-morfolino-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de bencilo, Compuesto 1.

A una disolución 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).
15 La mezcla se agitó durante 6 h a 20 °C en una atmósfera de nitrógeno.

Se retiró la piridina 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), salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar, después de secado, L-*treo*-1-hidroxi-3-metanosulfonil-1-fenilpropan-2-ilcarbamato, TTA 08014, (1,25 g, rendimiento de 65%).

20 A una disolución 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 durante 15 h a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se evaporó DMF 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), salmuera (20 mL), y se secó sobre MgSO₄. Después de la evaporación, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna
25 sobre sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2 a 97:3) para dar L-*treo*-1-hidroxi-3-morfolino-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de bencilo en forma de un aceite (380 mg, rendimiento de 31%). La sal hidrocloreto se obtuvo a partir de 100 mg de la base libre en dietiléter a 0 °C usando una disolución 0,3 M de HCl en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar hidrocloreto de L-*treo*-1-hidroxi-3-morfolino-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de bencilo, Compuesto 1, en forma de un sólido de color blanco (70 mg, rendimiento de 65%).



Compuesto 1

30 PM: 406,90; Rendimiento: 20%; Sólido de color blanco; Pf (°C): 144,5.
R_f: 0,40 (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5).

¹H-RMN (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).

35 ¹³C-RMN (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.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 371,0 ([MH]⁺, 100).

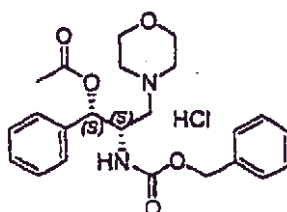
HPLC: Método A, detección UV 254 nm, TR de Compuesto 1 = 4,40 min,

área de pico 96,5%.

[α]_D²² = +13,9 (c = 1,00, MeOH).

Preparación de hidrocloreto de L-treo-1-acetoxi-3-morfolino-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de bencilo. Compuesto 3 (compuesto de referencia)

- 5 A una disolución agitada de hidrocloreto de L-treo-1-hidroxi-3-morfolino-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de bencilo (Compuesto 1, 0,510 g, 1,25 mmol) en 30 mL de CHCl_3 a TA se le añadieron lentamente trietilamina (700 μl , 5,00 mmol) y cloruro de acetilo (145 μl , 2,00 mmol). La mezcla se agitó 10 h a TA en una atmósfera de nitrógeno y se repartió entre una mezcla de hielo-agua (20 mL) y CH_2Cl_2 (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se secó sobre MgSO_4 . Después de la evaporación, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (CH_2Cl_2 : MeOH = 99,5:0,5 a 98:2) para dar L-treo-1-acetoxi-3-morfolino-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de bencilo en forma de un aceite (0,420 g, rendimiento de 81%).
- 10 La sal hidrocloreto se obtuvo a partir de 45 mg de la base libre en éter dietílico a 0 °C, usando una disolución de HCl 0,3 M en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar hidrocloreto de L-treo-1-acetoxi-3-morfolino-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de bencilo (Compuesto 3) en forma de un sólido de color blanco (40 mg, rendimiento de 82%).

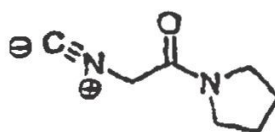


Compuesto 3

- 15 PM: 448,94; Rendimiento: 66%; Sólido de color blanco; Pf (°C): 69,9.
R_f: 0,70 (CH_2Cl_2 : MeOH = 95:5).
 ^1H RMN (CD_3OD , δ): 2,10 (a, 3H, CH_3), 3,14-3,44 (m, 4H, CH_2N), 3,70-4,00 (m, 4H, CH_2O), 4,51-4,53 (m, 1H, CH), 4,90-5,13 (m, 2H, ArCH_2O), 5,89 (d, 1H, CH), 7,28-7,48 (m, 10H, ArH).
 ^{13}C RMN (CD_3OD , δ): 20,8, 52,0, 52,6, 59,7, 64,6, 68,0, 76,5, 127,7, 129,0, 129,2, 129,5, 129,8, 137,9, 158,7, 171,3.
20 MS-ESI m/z (% rel. Int.): 413,0 ($[\text{MH}]^+$, 100).
HPLC: Método A, detección UV 254 nm, TR de Compuesto 3 = 4,70 min, área de pico 98,5%.

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

- 25 A un isocianoacetato de metilo (calidad técnica 96%, 5,0 g, 47,8 mmol) agitado y enfriado (0 °C) se le añadió lentamente en 0,75 h pirrolidina (6,5 mL, 78 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 h con refrigeración continua y después se concentró. El aceite resultante se coevaporó dos veces en CH_2Cl_2 :hexano para retirar 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 98%) y se usó en la siguiente etapa sin purificación.



BLE 04098

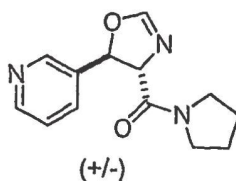
- 30 PM: 138,17; Rendimiento: 98%; sólido de color amarillo; Pf (°C) = 73,9.
 ^1H RMN (CDCl_3 , δ): 1,81-2,08 (m, 4H, 2 x CH_2), 3,35-3,45 (m, 2H, $-\text{NCH}_2$), 3,50-3,60 (m, 2H, $-\text{NCH}_2$), 4,23 (s, 2H, CH_2CO).

Preparación de DL-treo-2-amino-1-(piridina-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol. Compuesto 46

Trans-(4,5-dihidro-5-(piridin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona, BLE 04110B.

- 35 Un método general D para la formación de oxazolininas se ilustra mediante la preparación de BLE 04110B: a una disolución agitada y refrigerada (0 °C) de hidróxido potásico (0,55 g, 9,80 mmol) en metanol (10 mL) se le añadieron una mezcla de 3-piridin carboxaldehído (1,03 mL, 10,84 mmol) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona, BLE 04098, (1,50 g, 10,86 mmol). La disolución se agitó durante 3 h a 0 °C y después 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 (2 x 100 mL), se lavó con cloruro sódico acuoso, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. La concentración
- 40

proporcionó un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 98:2$) para producir *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona, BLE 04110B, (0,95 g, 39%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

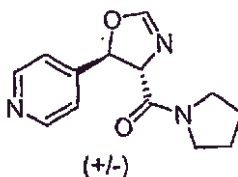


BLE 04110B

- 5 PM: 245,28; Rendimiento: 39%; Sólido de color amarillo claro; Pf ($^{\circ}\text{C}$): 107,0.
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,78-2,10 (m, 4H, 2 x CH_2), 3,40-3,61 (m, 3H, CH_2N), 3,90-4,04 (m, 1H, CH_2N), 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).
 $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 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.

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

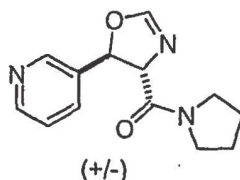
- El Compuesto 19 se preparó de acuerdo con el método D, usando piridin-4-carbaldehído (1,88 mL, 19,76 mmol), KOH (1,01 g, 18,00 mmol) en metanol (18 mL) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona, BLE 04098, (2,73 g, 19,76 mmol). El residuo se repartió entre acetato de etilo (200 mL) y agua (150 mL). La capa orgánica se combinó con más cantidad de extractos de acetato de etilo (2 x 150 mL), se lavó con cloruro sódico acuoso (2 x 150 mL) y se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. Se obtuvo *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona, Compuesto 19, en forma de un sólido de color blanco (4,32 g, rendimiento de 98%).



Compuesto 19

- PM: 245,28; Rendimiento: 98%; Sólido de color blanco; Pf ($^{\circ}\text{C}$) = 69,2.
 R_f: 0,65 ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 10:90$).
 20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,78-2,06 (m, 4H, 2 x CH_2), 3,44-3,60 (m, 3H, CH_2N), 3,90-4,01 (m, 1H, CH_2N), 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=CH-O), 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).

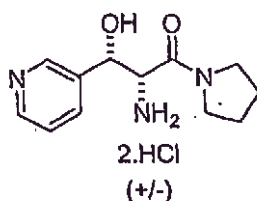
- Un método general para la hidrólisis ácida de oxazolinas (Método E) se ilustra en la preparación del Compuesto 20, que es una amida de ácido propiónico sustituido y se prepara a partir del intermedio de oxazolina, BLE 04110B, que puede prepararse de acuerdo con el Esquema Sintético General 1.



BLE 04110B

Dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona, Compuesto 20.

- A una disolución 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 metanol (10 mL) se le añadió ácido clorhídrico 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 coevaporó dos veces con acetato de etilo. Después de trituración con acetato de etilo, filtración 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, en forma de un sólido de color blanco (1,10 g, rendimiento de 94%).



Compuesto 20

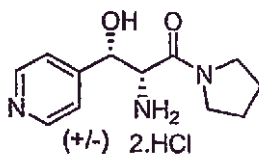
PM: 308,2; Rendimiento: 94%; Sólido de color blanco; Pf (°C): 123,4.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,65-2,00 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,82-3,11 (m, 1H, -CH₂N), 3,30-3,57 (m, 2H, CH₂N), 3,57-3,77 (m, 1H, CH₂N), 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).

¹³C-RMN (CD₃OD, 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 siguiendo el método E 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 37% (1,0 mL) y metanol (10 mL). Después de 3,0 h a 50 °C y de tratamiento, se obtuvo dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona, Compuesto 22, se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,935 g, 99%).



Compuesto 22

PM: 308,28; Rendimiento: 99%; Sólido de color blanco; Pf (°C): 117,0.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,75-2,03 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,93-3,08 (m, 1H, CHN), 3,32-3,75 (m, 3H, 2 x CH₂), 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).

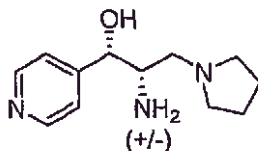
MS-ESI m/z (% rel. int.): 236,1 ([MH]⁺, 17), 219 (25), 148 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, TR de Compuesto 22 = 0,8 min,

área de pico 96,3%.

DL-treo-2-Amino-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol, Compuesto 46.

A una suspensión agitada de dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona, Compuesto 22, (0,86 g, 2,80 mmol) en tetrahidrofurano (108 mL), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió lentamente, en dos porciones, hidruro de litio y aluminio (0,64 g, 16,82 mmol) a 0 °C. La mezcla reacción se agitó a TA durante 20 h y se inactivó mediante una adición lenta, gota a gota, de hidróxido sódico acuoso 2 N (8,4 mL, 6 equiv.). El precipitado de color amarillo se filtró. La capa orgánica se lavó con agua (80 mL) y la capa orgánica se retiró y se combinó con más cantidad de extractos de acetato de etilo (4 x 200 mL) y 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-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol, Compuesto 46, (0,075 g, 12%) en forma de un sólido de color amarillo claro.



Compuesto 46

PM: 221,30; Rendimiento: 12%; Sólido de color amarillo claro.

R_f: 0,35 (CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ = 90:08:02).

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,60-1,80 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,30-2,80 (m, 6H, 3 x CH₂N), 3,14-3,19 (m, 1H, CH-NH₂), 4,68 (d₅ 1H, J = 3,0 Hz, CH-O), 7,30 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH), 8,55 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH).

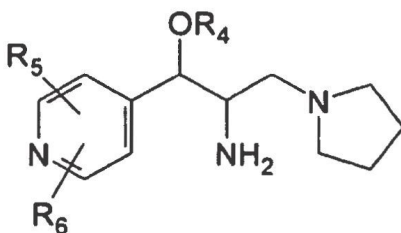
ES 2 436 612 T3

^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 23,5 (2 x C), 54,1, 54,7 (2 x C), 60,1, 74,5, 121,4 (2 x C), 149,5 (2 x C), 152,1.

MS-ESI m/z (rel. int.): 222,1 ($[\text{MH}]^+$, 100), 205,0 (80), 189,0 (45), 151,0 (70), 134,0 (42), 121,9 (100), 107,9 (40).

REIVINDICACIONES

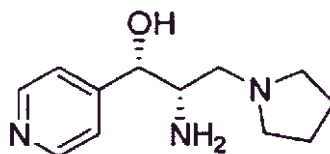
1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

en donde R₄ es H o CO-R₈; R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆; y R₈ es alquilo C₁₋₆.

2. Un compuesto/sal de acuerdo la reivindicación 1, que es el siguiente compuesto o una sal farmacéuticamente del mismo:



DL-treo

10

3. Un compuesto/sal de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 para uso en el tratamiento del dolor en un mamífero.

4. Una composición farmacéutica para tratar el dolor en un mamífero, comprendiendo la composición un compuesto/sal de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.