

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 298**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**C07D 233/48** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2009 E 09702233 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 2240468**

54 Título: **Agentes alfa 2 adrenérgicos selectivos de subtipo y métodos para usarlos**

30 Prioridad:

**18.01.2008 US 22158**

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

**11.02.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HEIDELBAUGH, TODD M.;  
CHOW, KEN;  
SINHA, SANTOSH C.;  
NGUYEN, PHONG X.;  
FANG, WENKUI K.;  
LI, LING;  
TAKEUCHI, JANET A. y  
BHAT, SMITA S.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 442 298 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**

Agentes alfa 2 adrenérgicos selectivos de subtipo y métodos para usarlos.

**Referencia cruzada**

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional U.S. con el número de serie 61/022.158, presentada el 18 de enero, 2008, que se incorpora por la presente por referencia en su totalidad.

**Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere generalmente a determinados compuestos heterocíclicos y a su uso como agonistas, por ejemplo como agonistas selectivos de subtipo de receptores adrenérgicos alfa 2. La invención se refiere específicamente al uso de estos compuestos y composiciones farmacéuticas para tratar trastornos asociados con la modulación del receptor adrenérgico alfa 2 selectiva de subtipo.

**Antecedentes de la invención**

Los receptores adrenérgicos humanos son proteínas integrales de membrana que se han clasificado en dos clases amplias, los receptores adrenérgicos alfa y beta. Ambos tipos median la acción del sistema nervioso periférico simpático después de la unión de catecolaminas, norepinefrina y epinefrina.

15 La norepinefrina es producida por las terminaciones nerviosas adrenérgicas, mientras la epinefrina es producida por la médula adrenal. La afinidad de unión de los receptores adrenérgicos para estos compuestos forma una base para la clasificación: los receptores alfa tienden a unir norepinefrina más fuertemente que epinefrina y mucho más fuertemente que el compuesto sintético isoproterenol. La afinidad de unión preferida de estas hormonas se revierte para los receptores beta. En muchos tejidos, las respuestas funcionales, tales como contracción del músculo liso, 20 inducidas por la activación del receptor alfa son opuestas a las respuestas inducidas por la unión al receptor beta.

Posteriormente, la distinción funcional entre los receptores alfa y beta se resaltó y refinó adicionalmente por la caracterización farmacológica de estos receptores de varias fuentes animales y tisulares. Como resultado, los receptores adrenérgicos alfa y beta se subdividieron adicionalmente en los subtipos alfa 1, alfa 2, beta 1 y beta 2. Se han reconocido diferencias funcionales entre los receptores alfa 1 y alfa 2 y se han desarrollado compuestos que 25 presentan unión selectiva entre estos dos subtipos. Así, en la solicitud de patente internacional publicada WO 92/0073, se publicó la capacidad selectiva del enantiómero R(+) de terazosina para unirse selectivamente a los receptores adrenérgicos del subtipo alfa 1. Se describió que la selectividad alfa 1/alfa 2 de este compuesto era significativa porque se decía que la estimulación agonista de los receptores alfa 2 inhibía la secreción de epinefrina y norepinefrina, mientras se decía que el antagonismo del receptor alfa 2 incrementaba la secreción de estas 30 hormonas. Así, se decía que el uso de bloqueantes alfa-adrenérgicos no selectivos, tales como fenoxibenzamina y fentolamina, estaba limitado por su inducción mediada por el receptor adrenérgico alfa 2 de la concentración incrementada de catecolamina plasmática y las secuelas fisiológicas concomitantes (ritmo cardíaco y contracción del músculo liso incrementado).

35 Para antecedentes generales adicionales sobre los receptores adrenérgicos alfa, se dirige la atención del lector a Robert R. Ruffolo, Jr., *alpha-Adrenoreceptors: Molecular Biology, Biochemistry and Pharmacology*, (Progress in Basic and Clinical Pharmacology series, Karger, 1991), en el que se exploran las bases de la subclasificación alfa 1/alfa 2, la biología molecular, transducción de señales, relaciones estructura-actividad de agonistas, funciones del receptor y aplicaciones terapéuticas para los compuestos que presentan afinidad para los receptores alfa-adrenérgicos.

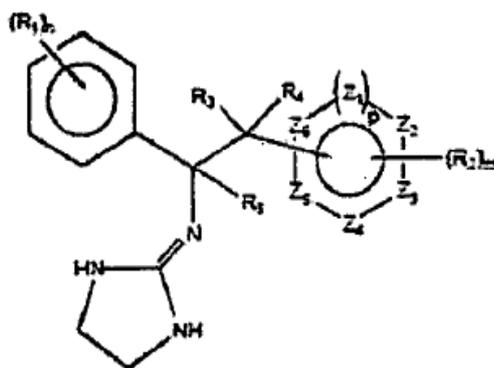
40 La clonación, secuenciación y expresión de los subtipos del receptor alfa de tejidos animales ha dado lugar a la subclasificación de los adrenoreceptores alfa 1 en alfa 1A, alfa 1B y alfa 1D. De manera similar, los adrenoreceptores alfa 2 también se han clasificado en receptores alfa 2A, alfa 2B y alfa 2C. Cada subtipo de receptor alfa 2 parece presentar sus propias especificidades farmacológicas y tisulares. Los compuestos que tienen un grado de especificidad para uno o más de estos subtipos pueden ser agentes terapéuticos más específicos para 45 una indicación dada que un pan-agonista (tal como el fármaco clonidina) o un pan-antagonista del receptor alfa 2.

Entre otras indicaciones, tal como el tratamiento de glaucoma, hipertensión, disfunción sexual y depresión, determinados compuestos que tienen actividad agonista del receptor alfa 2 adrenérgico son analgésicos conocidos. Sin embargo, muchos compuestos que tienen dicha actividad no proporcionan la actividad y especificidad deseables cuando tratan trastornos modulados por los adrenoreceptores alfa 2. Por ejemplo, se ha descubierto que muchos 50 compuestos que se ha encontrado que son agentes eficaces en el tratamiento del dolor frecuentemente tienen efectos secundarios no deseables, tales como causar hipotensión y sedación a dosis sistémicamente eficaces. Existe una necesidad para nuevos fármacos que proporcionen alivio del dolor sin causar estos efectos secundarios no deseables. Además, existe una necesidad para agentes que presenten actividad frente al dolor, particularmente dolor crónico, tal como dolor neuropático crónico y visceral.

**Resumen de la invención**

La invención proporciona compuestos heterocíclicos bien definidos que son útiles como agonistas adrenérgicos alfa 2 selectivos de subtipo. Como tales, los compuestos descritos en la presente memoria son útiles para tratar una amplia variedad de trastornos asociados con la modulación selectiva de subtipo de los receptores adrenérgicos alfa 2.

- 5 La invención proporciona compuestos que tienen la estructura:



en la que:

$Z_1$ - $Z_6$  son cada uno independientemente C, N, O, o S, con la condición de que al menos uno de  $Z_1$ - $Z_6$  es N;

n y m son cada uno independientemente 1 a 5;

- 10 p es 0 ó 1;

cada  $R_1$  y  $R_2$  es independientemente H, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , alquenilo  $C_2$ - $C_6$ , alquinilo  $C_2$ - $C_6$ , haluro, hidroxilo, alcoxi, trifluorometilo  $-N(R_6)_2$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2R_6$  o  $-CH_2OH$ ; o cuando n es 2, cada  $R_1$  tomado conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forma un arilo fusionado, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico o anillo heterocíclico sustituido;

- 15  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  son cada uno independientemente H o alquilo  $C_1$ - $C_6$ ; o sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

En una realización adicional, la invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la estructura (1) anterior en un vehículo farmacéuticamente aceptable de éste.

- 20 La invención está dirigida además a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la estructura (1) anterior o cualquier contaminación de éste o sales, hidratos, solvatos, formas cristalinas, tautómeros, enantiómeros y diastereómeros de éste farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos según la estructura (1) anterior son adecuados para tratar un trastorno asociado con la modulación selectiva de subtipo de receptores adrenérgicos alfa 2B y alfa 2C.

**Descripción breve de las figuras**

- 25 La Figura 1 demuestra la capacidad de los compuestos de la invención para aliviar el dolor crónico. Los datos mostrados en la Figura 1 se midieron según el modelo de Chung (*Kim y Chung* 1992, Pain 150, p. 355-363).

**Descripción detallada de la invención**

- 30 Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la descripción detallada siguiente son sólo ejemplares y explicativas y no son restrictivas de la invención reivindicada. Tal y como se usa en la presente memoria, el uso del singular incluye el plural a no ser que se indique específicamente otra cosa. Tal y como se usa en la presente memoria, "o" significa "y/o" a no ser que se indique otra cosa. Además, el uso del término "que incluye" así como otras formas, tales como "incluye" e "incluido" no es limitante. Los encabezamientos de las secciones usados en la presente memoria son sólo para propósitos organizativos y no debe considerarse que limitan el contenido descrito.

- 35 A no ser que se proporcionen definiciones específicas, las nomenclaturas utilizadas respecto a, y los procedimientos de laboratorio y técnicas de química analítica, química sintética orgánica e inorgánica, descritas en la presente memoria son las conocidas en la técnica. Los símbolos químicos estándar se usan indistintamente con los nombres completos representados por dichos símbolos. Así, por ejemplo, se entiende que los términos "hidrógeno" y "H"

tienen un significado idéntico. Pueden usarse técnicas estándar para las síntesis químicas, análisis químicos y formulación.

5 Tal y como se usa en la presente memoria, "alquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta aproximadamente 100 átomos de carbono. Siempre que aparezca en la presente memoria, un intervalo numérico, tal como "1 a 100" o " $C_1-C_{100}$ " se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "alquilo  $C_1-C_{100}$ " significa que un grupo alquilo puede comprender sólo 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 100 átomos de carbono, aunque el término "alquilo" también incluye casos en los que no se designa el intervalo numérico de los átomos de carbono. "Alquilo sustituido" se refiere a restos alquilo que presentan sustituyentes incluyendo alquilo, alqueno, alquino, hidroxilo, oxo, alcoxi, mercapto, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, halógeno, haloalquilo, ciano, nitro, nitrona, amino, alquilamino inferior, alquildiamino inferior, amido, azido,  $-C(O)H$ ,  $-C(O)R_7$ ,  $-CH_2OR_7$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)_2$ ,  $-OC(O)-O-$ , en el que  $R_7$  es H o alquilo inferior, acilo, oxiacilo, carboxilo, carbamato, sulfonilo, sulfonamida, sulfuro y semejantes.

15 Tal y como se usa en la presente memoria, "alqueno" se refiere a grupos hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un enlace doble carbono-carbono y que tienen en el intervalo de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100 átomos de carbono y "alqueno sustituido" se refiere a grupos alqueno que presentan además uno o más sustituyentes como se ha mostrado anteriormente.

20 Tal y como se usa en la presente memoria, "alquino" se refiere a grupos hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un enlace triple carbono-carbono y que tienen en el intervalo de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100 átomos de carbono y "alquino sustituido" se refiere a grupos alquino que presentan además uno o más sustituyentes como se ha mostrado anteriormente.

25 Tal y como se usa en la presente memoria, "cicloalquilo" se refiere a restos alquilo cíclicos (es decir, que contienen anillo) que contienen típicamente en el intervalo de aproximadamente 3 hasta aproximadamente 8 átomos de carbono y "cicloalquilo sustituido" se refiere a grupos cicloalquilo que presentan además uno o más sustituyentes como se ha mostrado anteriormente.

Tal y como se usa en la presente memoria, "arilo" se refiere a grupos aromáticos que tienen en el intervalo de 6 hasta 14 átomos de carbono y "arilo sustituido" se refiere a grupos arilo que presentan además uno o más sustituyentes como se ha mostrado anteriormente.

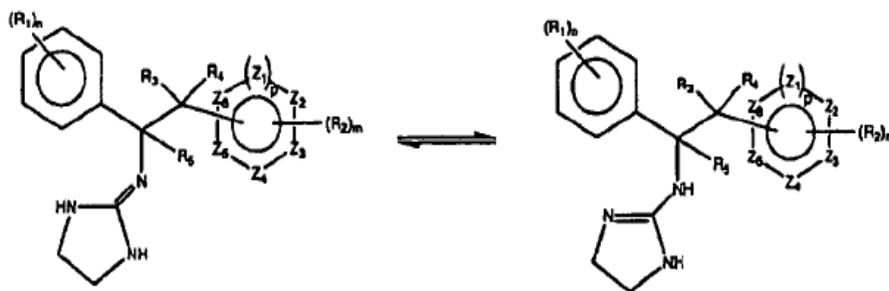
30 Tal y como se usa en la presente memoria, "heteroarilo" se refiere a restos aromáticos que contienen uno o más heteroátomos (por ejemplo, N, O, S o semejantes) como parte de la estructura de anillo y que tienen en el intervalo de 5 hasta 14 átomos totales en la estructura del anillo (es decir, átomos de carbono y heteroátomos). "Heterocíclico sustituido" se refiere a grupos heterocíclicos que presentan además uno o más sustituyentes como se ha mostrado anteriormente.

35 Tal y como se usa en la presente memoria, "heterocíclico" se refiere a grupos cíclicos (es decir, que contienen anillo) no aromáticos que contienen uno o más heteroátomos (por ejemplo, N, O, S o semejantes) como parte de la estructura de anillo y que tienen en el intervalo de 3 hasta 14 átomos de carbono y "heterocíclico sustituido" se refiere a grupos heterocíclicos que presentan además uno o más sustituyentes como se ha mostrado anteriormente.

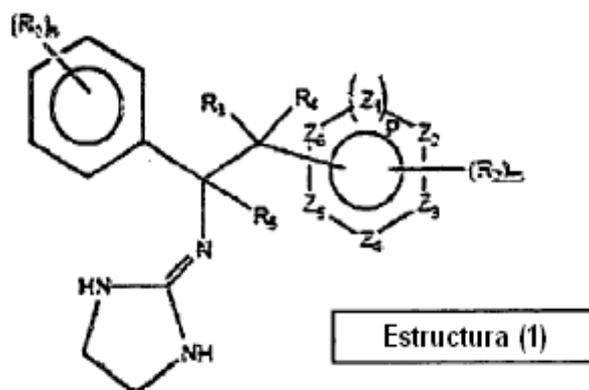
Tal y como se usa en la presente memoria, "halógeno" o "haluro" se refiere a fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

40 Será evidente fácilmente para los expertos en la técnica que algunos de los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros asimétricos, de manera que los compuestos pueden existir en formas enantioméricas así como diastereoméricas. A no ser que se indique específicamente otra cosa, el alcance de la presente invención incluye todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas racémicas. Algunos de los compuestos de la invención pueden formar sales con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y dichas sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria también están en el alcance de la invención.

45 Además, los compuestos heterocíclicos representados por la Estructura 1 pueden experimentar transformaciones tautoméricas y pueden representarse por las estructuras tautoméricas mostradas a continuación. Respecto a la Estructura 1, son posibles los tautómeros ejemplares siguientes:



La invención proporciona compuestos que tienen la estructura:



en la que :

- 5  $Z_1$ - $Z_6$  son cada uno independientemente C, N, O, o S, con la condición de que al menos uno de  $Z_1$ - $Z_6$  es N;  
 $n$  y  $m$  son cada uno independientemente 1 a 5;  
 $p$  es 0 ó 1;

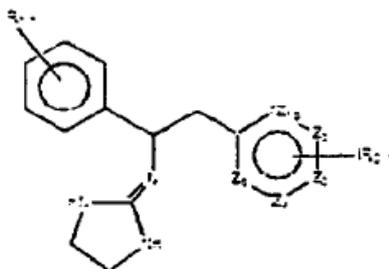
- 10 cada  $R_1$  y  $R_2$  es independientemente H, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , alquenilo  $C_2$ - $C_6$ , alquinilo  $C_2$ - $C_6$ , haluro, hidroxilo, alcoxi, trifluorometilo - $N(R_6)_2$ , -CN, - $CO_2R_6$  o - $CH_2OH$ ; o cuando  $n$  es 2, cada  $R_1$  tomado conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forma un arilo fusionado, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico o anillo heterocíclico sustituido;

$R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  son cada uno independientemente H o alquilo  $C_1$ - $C_6$ ; o sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

En una realización preferida,  $p$  en la Estructura (1) es 1.

En una realización preferida adicional,  $R_1$  en la Estructura (1) es H, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , cloro, flúor, trifluorometilo o metoxi.

- 15 La invención está dirigida además a un compuesto de la estructura siguiente:



en la que:

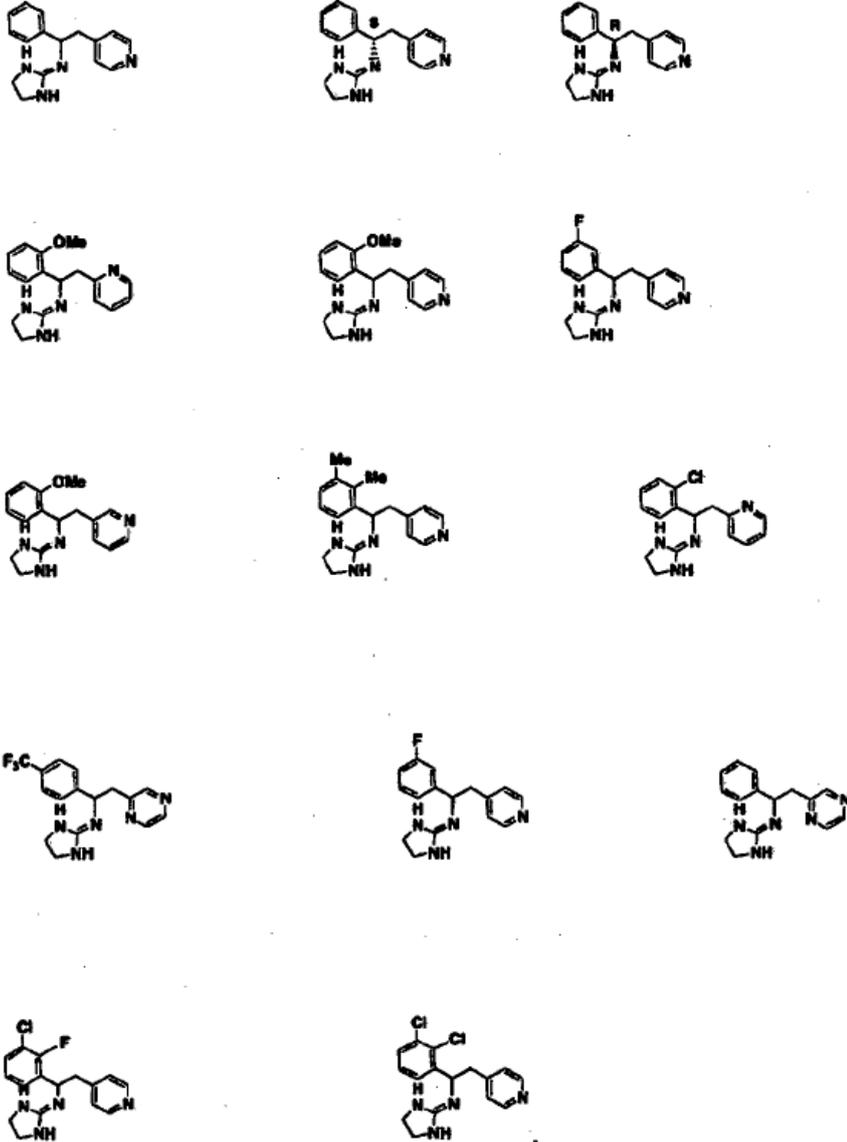
- $Z_1$ - $Z_5$  son cada uno independientemente C, N, O, o S, con la condición de que al menos uno de  $Z_1$ - $Z_5$  es N;

n y m son cada uno independientemente 1 a 5;

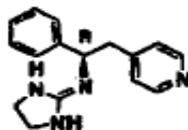
p es 0 ó 1;

cada R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haluro, hidroxilo, alcoxi o trifluorometilo; o sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

5 Los compuestos ejemplares según la Estructura (1a) incluyen, pero no están limitados a, las estructuras siguientes:



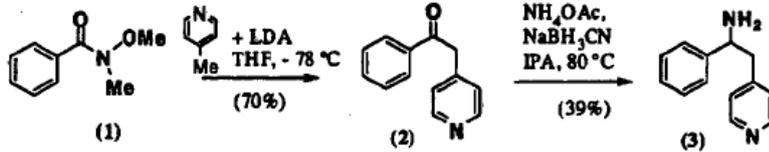
En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de la invención que tiene la estructura:



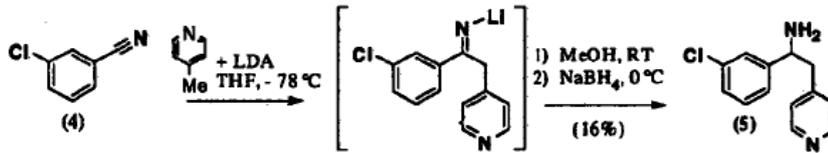
10 Los compuestos mostrados en la presente memoria se preparan típicamente haciendo reaccionar aminas sustituidas apropiadamente con isocianatos, isotiocianatos o ácidos imidazol sulfónicos. Los Esquemas A-F explicados a

continuación describen varias síntesis ejemplares de las aminas precursoras usadas en la preparación de los compuestos de la invención. Los detalles experimentales se muestran en los Ejemplos, *vide infra*.

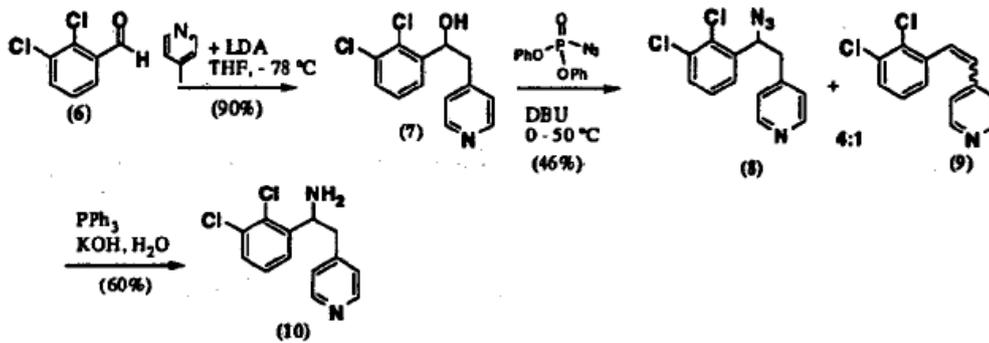
Esquema A:



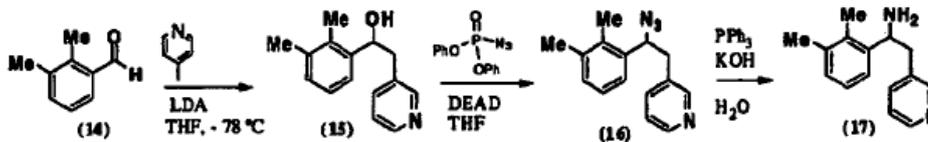
5 Esquema B:



Esquema C:

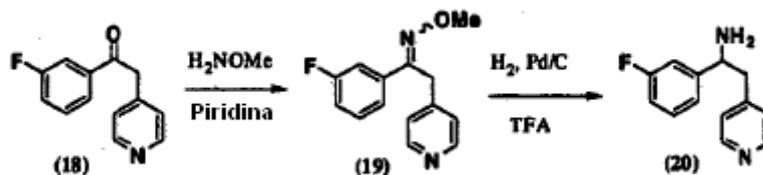


Esquema D:



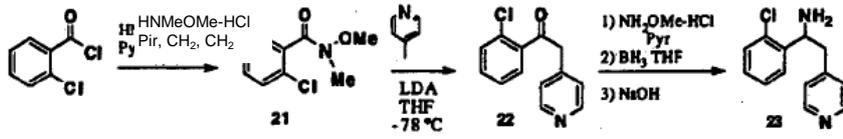
10

Esquema E:



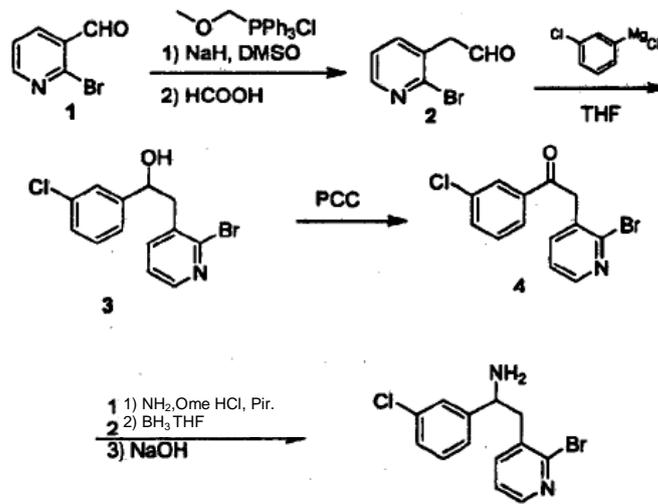
Esquema F:

- 1)  $\text{NH}_2\text{Ome}\cdot\text{HCl}$   
Pir
- 2)  $\text{BHCH}_3\text{ THF}$

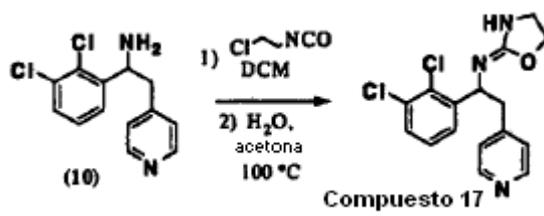


El acoplamiento de las aminas bien con isocianato, isotiocianato o ácidos imidazol sulfónicos puede conseguirse como se muestra a continuación en los Esquemas 1-3.

5 Esquema G:

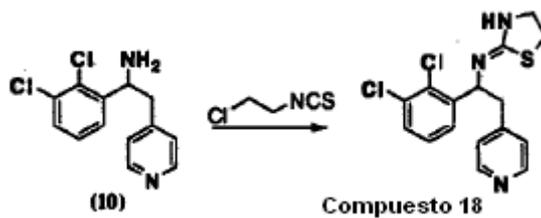


Esquema 1

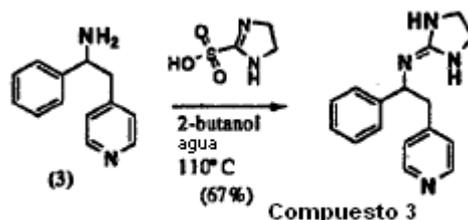


10

15 Esquema 2



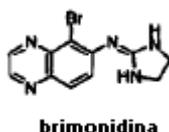
Esquema 3



La actividad adrenérgica alfa 2 de los compuestos de la invención se demuestra en un ensayo titulado ensayo de tecnología de Selección y Amplificación de Receptor (RSAT), que se describe en la publicación por *Messier et al.*, 1995, *Pharmacol. Toxicol.* 76, p. 308-311 y también se describe a continuación. Otra referencia pertinente a este ensayo es *Conklin et al.* (1993) *Nature* 363: 274-6, Receptor Selection and Amplification Technology (RSAT) assay, también incorporada en la presente memoria por referencia.

El ensayo RSAT mide una pérdida de la inhibición por contacto mediada por receptor que resulta en la proliferación selectiva de células que contienen receptor en una población mixta de células confluentes. El incremento en el número de células se evalúa con un gen marcador transfectado apropiado tal como  $\beta$ -galactosidasa, cuya actividad puede medirse fácilmente en un formato de 96 pocillos. Los receptores que activan la proteína G, Gq, incitan esta respuesta. Los receptores alfa 2, que normalmente se acoplan a Gi, activan la respuesta RSAT cuando se coexpresan con una proteína Gq híbrida que tiene un dominio de reconocimiento del receptor Gi, denominado Gq/i5.

Se siembran en placas células NIH-3T3 a una densidad de  $2 \times 10^6$  células en placas de 15 cm y se mantienen en medio de Eagle modificado por Dulbecco suplementado con 10% suero de ternera. Un día después, las células se cotransfectan por precipitación con fosfato de calcio con plásmidos de expresión de mamíferos que codifican la  $\beta$ -galactosidasa de p-SV (5-10  $\mu\text{g}$ ), receptor (1-2  $\mu\text{g}$ ) y proteína G (1-2  $\mu\text{g}$ ). También pueden incluirse en la mezcla de transfección 40  $\mu\text{g}$  de ADN de esperma de salmón. Se añade medio fresco al día siguiente y 1-2 días después, las células se recogen y se congelan en 50 alícuotas de ensayo. Las células se descongelan y se añaden 100  $\mu\text{l}$  a alícuotas de 100  $\mu\text{l}$  de varias concentraciones de fármacos en triplicado en placas de 96 pocillos. Las incubaciones continúan 72-96 h a  $37^{\circ}\text{C}$ . Después de lavar con disolución salina tamponada con fosfato, se determina la actividad enzimática  $\beta$ -galactosidasa añadiendo 200  $\mu\text{l}$  del sustrato cromogénico (que consiste en 3,5 mM o-nitrofenil- $\beta$ -D-galactopiranosido y 0,5% nonidet P-40 en disolución salina tamponada con fosfato), incubando toda la noche a  $30^{\circ}\text{C}$  y midiendo la densidad óptica a 420 nm. La absorbancia es una medida de la actividad enzimática, que depende del número de células y refleja una proliferación celular mediada por receptor. La eficacia o actividad intrínseca se calcula como una proporción del efecto máximo del fármaco respecto al efecto máximo de un agonista estándar completo para cada subtipo de receptor. La brimonidina, cuya estructura química se muestra a continuación, se usa como el agonista estándar para los receptores alfa 2B y alfa 2C. Los resultados del ensayo RSAT de los compuestos descritos en la presente memoria se muestran a continuación junto con el número de estos compuestos ejemplares. NA significa "no activo" a concentraciones menores de 3-10 micromolar.



Los compuestos descritos en la presente memoria son útiles para tratar afecciones y enfermedades neurológicas que responden a tratamiento con agonistas adrenérgicos alfa 2. Dichas afecciones y enfermedades incluyen, pero no están limitadas a, dolor incluyendo dolor crónico (que puede ser, sin limitación, visceral, inflamatorio, de origen referido o neuropático) dolor neuropático, dolor corneal, glaucoma, reducción de presión intraocular elevada, neuropatías isquémicas y otras enfermedades neurodegenerativas, diarrea y congestión nasal. El dolor crónico puede surgir como resultado de, o estar relacionado con, afecciones incluyendo sin limitación: artritis (incluyendo artritis reumatoide), espondilitis, artritis gotosa, osteoartritis, artritis juvenil y enfermedades autoinmunes incluyendo sin limitación lupus eritematoso. El dolor visceral puede incluir, sin limitación, dolor causado por cáncer o relacionado con el tratamiento del cáncer como, por ejemplo, por quimioterapia o terapia con radiación. Además, los compuestos descritos en la presente memoria son útiles para tratar espasticidad muscular incluyendo micción hiperactiva, diuresis, síndromes de abstinencia, enfermedades neurodegenerativas incluyendo neuropatía óptica, isquemia espinal e ictus, déficits de memoria y de la cognición, trastorno de déficit de atención, psicosis incluyendo trastornos maniacos, ansiedad, depresión, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, isquemia cardíaca y congestión nasal, inflamaciones gastrointestinales crónicas, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable (IBS), dispepsia funcional y colitis ulcerosa. La actividad de los compuestos específicos o selectivos de alfa<sub>2B/2C</sub> descritos

en la presente memoria es altamente ventajosa porque la administración de estos compuestos a mamíferos no resulta en sedación o en efectos cardiovasculares significativos (tales como cambios en la presión sanguínea o ritmo cardiaco).

5 Se sabe que el dolor crónico (tal como dolor por cáncer, artritis y muchas lesiones neuropáticas) y el dolor agudo (tal como el dolor producido por un estímulo mecánico inmediato, tal como corte, pellizco, pinchazo o aplastamiento tisular) son fenómenos neurológicos distintos mediados en gran medida por diferentes fibras nerviosas y neuroreceptores o por una reorganización o alteración de la función de estos nervios después de la estimulación crónica. La sensación de dolor agudo se transmite bastante rápidamente, principalmente por las fibras nerviosas aferentes denominadas fibras C, que normalmente tienen un umbral alto para la estimulación mecánica, térmica y  
10 química. Aunque los mecanismos del dolor crónico no se entienden completamente, la lesión tisular aguda puede dar lugar en unos minutos u horas después de la estimulación inicial a síntomas secundarios, incluyendo una reducción regional de la magnitud del estímulo necesario para incitar una respuesta de dolor. Este fenómeno, que ocurre típicamente en una región que emana de (pero mayor que) el sitio del estímulo original, se denomina hiperalgesia. La respuesta secundaria puede dar lugar a una sensibilidad profundamente aumentada a estímulos mecánicos o térmicos.  
15

Las fibras aferentes A (fibras A $\beta$  y A\*) pueden estimularse a un umbral más bajo que las fibras C y parece que están implicadas en la sensación de dolor crónico. Por ejemplo, en condiciones normales, la estimulación a un umbral más bajo de estas fibras (tal como un roce o toque suave) no es dolorosa. Sin embargo, en determinadas afecciones tales como las que se producen después de lesión nerviosa o en la afección mediada por el virus del herpes conocida como herpes zoster la aplicación incluso de un toque suave o el roce de la ropa puede ser muy dolorosa.  
20 Esta afección se denomina alodinia y parece estar mediada al menos en parte por los nervios aferentes A $\beta$ . Las fibras C también pueden estar implicadas en la sensación de dolor crónico, pero si es así, parece claro que la descarga persistente de las neuronas en el tiempo produce algún tipo de cambio que ahora resulta en la sensación de dolor crónico.

25 Por "dolor agudo" se quiere decir dolor inmediato, habitualmente de umbral alto, producido por lesión tal como un corte, aplastamiento, quemadura o por estimulación química tal como la experimentada después de exposición a capsaicina, el ingrediente activo en ajíes.

Por "dolor crónico" se quiere decir dolor distinto del dolor agudo, tal como, sin limitación, dolor neuropático, dolor visceral (incluyendo el producido por la enfermedad de Crohn y síndrome del intestino irritable (IBS)) y dolor referido.

30 Las enfermedades que pueden tratarse con esta invención incluyen, pero no están limitadas a, aspectos neurodegenerativos de las afecciones siguientes:

Maculopatías/degeneración retiniana Degeneración macular no exudativa relacionada con la edad (ARMD), degeneración macular exudativa relacionada con la edad (ARMD), neovascularización coroidal, retinopatía diabética, coriorretinopatía serosa central, edema macular cistoide, edema macular diabético, degeneración retiniana miópica,

35 Uveitis/retinitis/coroiditis/otras enfermedades inflamatorias Epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, infecciosa (sífilis, de Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveitis inmediata (pars planitis), coroiditis multifocal, síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes (MEWDS), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpigínea, síndrome de fibrosis subretiniana y uveitis, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, coroidopatía interna puntiforme, epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal posterior  
40 aguda, epitelitis pigmentaria retiniana aguda, neuroretinopatía macular aguda

Enfermedades vasculares/enfermedades exudativas Retinopatía diabética, enfermedad oclusiva arterial retiniana, oclusión de la vena retiniana central, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de la rama venosa retiniana, cambios hipertensores en el fondo de ojo, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales retinianos, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, oclusión de la vena hemi-retiniana, papiloflebitis, oclusión de la  
45 arteria retiniana central, oclusión de la rama arterial retiniana, enfermedad de la arteria carótida (CAD), angiitis de rama escarchada, retinopatía de células estrelladas y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vítreoretinopatía exudativa familiar, enfermedad de Eales

Traumático/quirúrgico/medioambiental Oftalmia simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de retina, trauma, láser, PDT, fotocoagulación, hipoperfusión durante cirugía, retinopatía por radiación, retinopatía por  
50 trasplante de médula ósea

Trastornos proliferativos Retinopatía vítrea proliferativa y membranas epiretinianas

Trastornos infecciosos Histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de presunta histoplasmosis ocular (POHS), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades retinianas asociadas con infección por VIH, enfermedad coroidal asociada con infección por VIH, enfermedad uveítica asociada con infección por VIH, retinitis viral, necrosis  
55 retiniana aguda, necrosis retiniana externa progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neuroretinitis subaguda unilateral difusa, miiasis

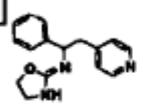
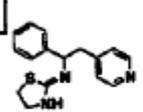
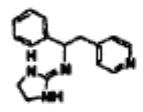
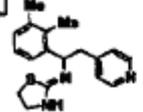
Trastornos genéticos Retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos con distrofias retinianas asociadas, ceguera nocturna estacional congénita, distrofias del cono, enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus, enfermedad de Best, distrofia en patrón del epitelio pigmentado retiniano, retinosquiasis ligada a X, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia cristalina de Bietti, pseudoxantoma elástico

5 Desgarros/agujeros retinianos Desprendimiento de retina, agujero macular, desgarro retiniano gigante

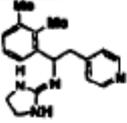
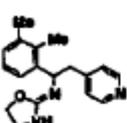
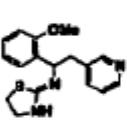
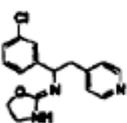
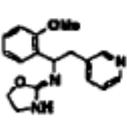
Tumores Enfermedad retiniana asociada con tumores, hipertrofia congénita del RPE, melanoma uveal posterior, hemangioma coroidal, osteoma coroidal, metástasis coroidal, hamartoma combinado de la retina y epitelio retiniano pigmentado, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo de ojo, astrocitoma retiniano, tumores linfoides intraoculares.

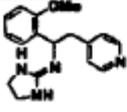
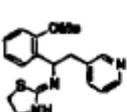
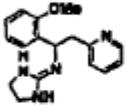
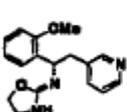
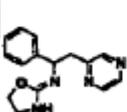
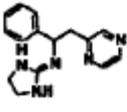
10 Los resultados del ensayo RSAT con varios compuestos ejemplares de la invención se describen en la Tabla 1 a continuación, junto con las estructuras químicas de estos compuestos ejemplares. "No activo" significa que los compuestos no son activos a concentraciones menores de 10 micromolar.

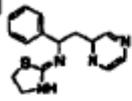
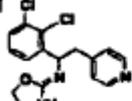
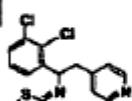
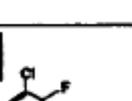
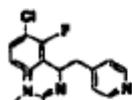
\*= Ejemplo de referencia, no es parte de la invención

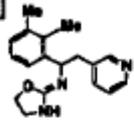
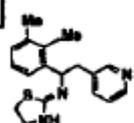
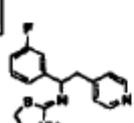
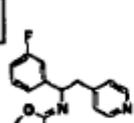
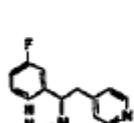
<b>Datos Biológicos:</b>			
<b>Actividad Intrínseca</b>			
<b>potencia nM eficacia (CE 50)</b>	<b>Alfa 1A</b>	<b>Alfa 2B</b>	<b>Alfa 2C</b>
<b>nd=sin datos,NA=no activo</b>			
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">★</div>  <b>Compuesto 1</b>	175 (1.20)	8 (1.09)	132 (0.67)
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">★</div>  <b>Compuesto 2</b>	372 (1.45)	10 (1.18)	525 (0.72)
 <b>Compuesto 3</b>	1190 (0.63)	22 (1.02)	NA
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">★</div>  <b>Compuesto 4</b>	474 (0.77)	3.8 (1.1)	14 (0.63)
	NA	3.1 (1.15)	8.4 (0.49)

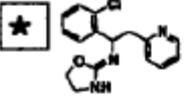
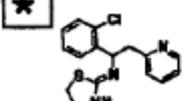
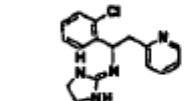
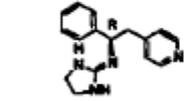
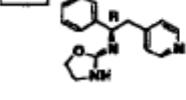
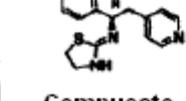


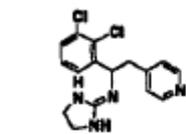
 <p>Compuesto 5</p>			
 <p>Compuesto 6</p>	<p>546 (0.88)</p>	<p>2.1 (1.1)</p>	<p>80 (0.68)</p>
 <p>Compuesto 7</p>	<p>32 (1.7)</p>	<p>12 (1.0)</p>	<p>14 (0.92)</p>
 <p>Compuesto 8</p>	<p>80 (1.4)</p>	<p>5.2 (0.98)</p>	<p>15 (0.6)</p>
 <p>Compuesto 9</p>	<p>52 (1.6)</p>	<p>17 (0.95)</p>	<p>16 (0.91)</p>
	<p>37 (1.0)</p>	<p>11 (0.82)</p>	<p>18 (0.76)</p>

 Compuesto 10			
 Compuesto 11	56 (1.6)	17 (0.78)	17 (0.86)
 Compuesto 12	74 (0.92)	10 (0.67)	18 (0.61)
 Compuesto 13	51 (1.12)	9 (0.62)	23 (0.66)
 Compuesto 14	627 (1.19)	132 (1.0)	NA
 Compuesto 15	1300 (0.72)	198 (0.84)	NA

<p>★</p>  <p>Compuesto 16</p>	<p>1480 (1.1)</p>	<p>170 (0.97)</p>	<p>100 (0.5)</p>
<p>★</p>  <p>Compuesto 17</p>	<p>440 (1.3)</p>	<p>5 (1.15)</p>	<p>30 (0.65)</p>
<p>★</p>  <p>Compuesto 18</p>	<p>470 (1.0)</p>	<p>2 (1.1)</p>	<p>21 (0.6)</p>
<p>★</p>  <p>Compuesto 19</p>	<p>182 (1.27)</p>	<p>4 (1.3)</p>	<p>11 (0.54)</p>
 <p>Compuesto 20</p>	<p>670 (0.6)</p>	<p>5 (1.1)</p>	<p>NA</p>

 <p>Compuesto 21</p>	<p>742 (0.6)</p>	<p>5 (1.2)</p>	<p>18 (0.4)</p>
 <p>Compuesto 22</p>	<p>374 (0.7)</p>	<p>7 (1.0)</p>	<p>NA</p>
 <p>Compuesto 23</p>	<p>238 (1.36)</p>	<p>9 (1.13)</p>	<p>15.4 (0.79)</p>
 <p>Compuesto 24</p>	<p>872 (1.1)</p>	<p>14.3 (0.98)</p>	<p>237 (0.93)</p>
 <p>Compuesto 25</p>	<p>1080 (0.97)</p>	<p>25 (0.68)</p>	<p>16 (1.03)</p>
	<p>267</p>	<p>13</p>	<p>53</p>

 <p>★ Compuesto 26</p>	(1.27)	(0.9)	(0.87)
 <p>★ Compuesto 27</p>	784 (1.0)	25 (1.23)	1260 (1.0)
 <p>Compuesto 28</p>	288 (0.88)	49 (0.42)	22 (0.65)
 <p>Compuesto 29</p>	724 (0.60)	13 (0.77)	96 (0.60)
 <p>★ Compuesto 30</p>	157 (1.1)	6 (1.16)	24 (0.78)
 <p>★ Compuesto 31</p>	176 (1.1)	21 (0.64)	61 (1.0)

 <p>Compuesto 32</p>	108 (0.52)	1 (1.3)	NA
---------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------	------------	----

Hablando en general, los agonistas alfa 2 pueden aliviar las afecciones sensibilizadas simpáticamente que están

asociadas típicamente con periodos de estrés. Éstas incluyen las afecciones neurológicas de 1) sensibilidad incrementada a estímulos tales como presión intracraneal, luz y ruido característico de migrañas y otros dolores de cabeza; 2) la sensibilidad incrementada a estímulos colónicos característica del Síndrome del Intestino Irritable y otros trastornos del GI tales como dispepsia funcional; 3) la sensación de picor asociada con psoriasis y otras afecciones dermatológicas; 4) tirantez y espasticidad muscular; 5) sensibilidad a estímulos normalmente inocuos tales como toque suave y dolor espontáneo característico de afecciones como fibromialgia; 6) varios trastornos cardiovasculares que implican hipertensión, taquicardia, isquemia cardíaca y vasoconstricción periférica; 7) trastornos metabólicos incluyendo obesidad y resistencia a insulina; 8) trastornos del comportamiento tales como dependencia de drogas y alcohol, trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de Tourette, trastorno de déficit de atención, ansiedad y depresión; 9) función alterada del sistema inmune tal como enfermedades autoinmunes incluyendo lupus eritematoso y trastornos del ojo seco; 10) trastornos inflamatorios crónicos tales como enfermedad de Crohn y gastritis; 11) sudoración (hiperhidrosis) y escalofrío; y 12) disfunción sexual.

Los agonistas alfa 2 incluyendo los agonistas alfa 2B/2C también son útiles en el tratamiento del glaucoma, presión intraocular elevada, enfermedades neurodegenerativas incluyendo la de Alzheimer, Parkinson, ALS, esquizofrenia, lesión nerviosa isquémica tal como ictus o lesión espinal, y lesión retiniana como ocurre en el glaucoma, degeneración macular, retinopatía diabética, distrofias retinianas, neuropatía óptica de Lebers, otras neuropatías ópticas, neuritis óptica asociada frecuentemente con esclerosis múltiple, oclusiones de la vena retiniana, y después de procedimientos tales como terapia fotodinámica y LASIX. También están incluidas afecciones de dolor crónico tales como dolor por cáncer, dolor post-operatorio, dolor alodínico, dolor neuropático, CRPS o causalgia, dolor visceral.

Un compuesto se considera un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos alfa 2B y/o alfa 2C preferentemente sobre los receptores alfa 2A, si el compuesto es más activo, preferiblemente al menos diez (10) veces más activo frente a los receptores alfa 2B o hacia los receptores alfa 2C que hacia los receptores alfa 2A. A partir de estas tablas puede observarse que varios compuestos de la invención son agonistas específicos o selectivos de los receptores adrenérgicos alfa 2B y/o alfa 2C en la definición anterior, y que no tienen actividad semejante a agonista o sólo una actividad semejante a agonista insignificativa sobre los receptores alfa 2A. Sin embargo, también son deseables los compuestos de la invención que son activos como agonistas de los tres receptores alfa 2 (panagonistas).

Así, los compuestos de la invención son útiles para tratar afecciones y enfermedades que responden a tratamiento por agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 y particularmente por alfa 2B y/o alfa 2C. Dichas afecciones y enfermedades incluyen, pero no están limitadas a, dolor incluyendo dolor crónico (que puede ser, sin limitación, de origen visceral, inflamatorio, referido o neuropático) dolor neuropático, dolor corneal, glaucoma, reducción de presión intraocular elevada, neuropatías isquémicas y otras enfermedades neurodegenerativas, diarrea y congestión nasal. El dolor crónico puede surgir como resultado de, o estar relacionado con, afecciones incluyendo sin limitación: artritis (incluyendo artritis reumatoide), espondilitis, artritis gotosa, osteoartritis, artritis juvenil y enfermedades autoinmunes incluyendo sin limitación lupus eritematoso. El dolor visceral puede incluir, sin limitación, dolor causado por cáncer o relacionado con el tratamiento del cáncer como, por ejemplo, por quimioterapia o terapia con radiación. Además, los compuestos de esta invención son útiles para tratar espasticidad muscular incluyendo micción hiperactiva, diuresis, síndromes de abstinencia, enfermedades neurodegenerativas incluyendo neuropatía óptica, isquemia espinal e ictus, déficits de memoria y de la cognición, trastorno de déficit de atención, psicosis incluyendo trastornos maníacos, ansiedad, depresión, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, isquemia cardíaca y congestión nasal, inflamaciones gastrointestinales crónicas, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable (IBS), dispepsia funcional y colitis ulcerosa.

La actividad de los compuestos de la invención es altamente ventajosa porque la administración de estos compuestos a mamíferos no resulta en sedación o en efectos cardiovasculares significativos (tales como cambios en la presión sanguínea o ritmo cardíaco).

Los compuestos de la invención actúan y pueden usarse como analgésicos altamente eficaces, particularmente en modelos de dolor crónico, con efectos secundarios no deseables mínimos, tales como sedación y depresión cardiovascular, observados comúnmente con otros agonistas de los receptores alfa 2.

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 del dolor crónico, esta cantidad sería aproximadamente la necesaria para reducir el malestar causado por el dolor hasta niveles tolerables. Generalmente, dichas dosis estarán en el intervalo de 1-1.000 mg/día; más preferiblemente en el intervalo de 10 a 500 mg/día. Sin embargo, la cantidad real del compuestos que se va a administrar en cualquier caso dado será determinada por un médico teniendo en cuenta las circunstancias relevantes, tales como la gravedad del dolor, la edad y peso del paciente, la condición física general del paciente, la causa del dolor y la ruta de administración.

Los compuestos son útiles en el tratamiento del dolor en un mamífero, particularmente un ser humano. En determinados casos, se proporcionará el compuesto al paciente oralmente en cualquier forma aceptable, tal como un comprimido, líquido, cápsula, polvo y semejantes. Sin embargo, pueden ser deseables o necesarias otras rutas,

particularmente si el paciente padece náuseas. Dichas otras rutas pueden incluir, sin excepción, modos de administración transdérmico, parenteral, subcutáneo, intranasal, intratecal, intramuscular, intravenoso e intrarectal. Además, las formulaciones pueden diseñarse para retardar la liberación del compuesto activo durante un periodo de tiempo dado o para controlar cuidadosamente la cantidad de fármaco liberada en un tiempo dado durante el curso de la terapia.

En otra realización de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de Estructura 1 en un vehículo farmacéuticamente aceptable para ello. La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse en la forma de un sólido, una disolución, una emulsión, una dispersión, una micela, un liposoma, y semejantes, en el que la composición resultante contiene al menos un compuesto de la presente invención, como un ingrediente activo, mezclado con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones enterales o parenterales. Los compuestos de la invención pueden combinarse, por ejemplo, con los vehículos habituales no tóxicos farmacéuticamente aceptables para comprimidos, gránulos, cápsulas, supositorios, disoluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para uso. Los vehículos que pueden usarse incluyen glucosa, lactosa, goma arábica, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea, triglicéridos con una longitud de cadena media, dextranos, y otros vehículos adecuados para uso en la fabricación de preparaciones, en forma sólida, semisólida o líquida. Además, pueden usarse agentes auxiliares, estabilizadores, espesantes y colorantes y perfumes. Los compuestos de la invención están incluidos en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en el proceso o afección patológica.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, tabletas, pastillas, suspensiones acuosas o grasas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones pensadas para uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina, agentes saporíferos tales como menta, aceite de gaulteria o cereza, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos que contienen los compuestos de la invención mezclados con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables también pueden fabricarse por métodos conocidos. Los excipientes usados pueden ser, por ejemplo, (1) diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; (2) agentes de granulación y disgregantes tales como almidón de maíz, almidón de patata o ácido algínico; (3) agentes aglutinantes tales como goma de tragacanto, almidón de maíz, gelatina o goma arábica, y (4) agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos por técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta manera una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material para retardar el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

En algunos casos, las formulaciones para uso oral pueden estar en la forma de cápsulas de gelatina duras en las que los compuestos de la invención están mezclados con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. También pueden estar en la forma de cápsulas de gelatina blandas en las que los compuestos de la invención están mezclados con agua o un medio graso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión estéril inyectable. Esta suspensión puede formularse según métodos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación estéril inyectable también puede ser una disolución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Convencionalmente, se emplean aceites estériles, no volátiles, como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil incluyendo mono o diglicéridos sintéticos, ácidos grasos (incluyendo ácido oleico), aceites vegetales naturales como aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, etc., o vehículos grasos sintéticos como oleato de etilo o semejantes. Según se requiera, pueden incorporarse tampones, conservantes, antioxidantes y semejantes.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en la forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando los compuestos de la invención con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicérido de polietilen glicoles sintéticos, que son sólidos a las temperaturas habituales pero se licúan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Como los sujetos individuales pueden presentar una amplia variación de la gravedad de los síntomas y cada fármaco tiene sus características terapéuticas únicas, el modo preciso de administración y la dosificación empleada para cada sujeto se deja al criterio del médico.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en la presente memoria son útiles como medicamentos en mamíferos, incluyendo los seres humanos, para el tratamiento de enfermedades, trastornos y/o para aliviar afecciones que responden a tratamiento con agonistas de los receptores adrenérgicos alfa 2. Las composiciones que contienen los compuestos de la invención se usan principalmente, pero no exclusivamente, para el alivio del dolor crónico y/o alodinia. Algunos de los compuestos de la invención tienen la propiedad ventajosa demostrable de que son específicos o selectivos para los receptores adrenérgicos alfa 2B y/o alfa 2C preferentemente sobre los receptores adrenérgicos alfa 2A. Además, algunos de los compuestos agonistas de alfa 2 no tienen o sólo tienen una mínima actividad cardiovascular y/o sedante.

En algunas realizaciones, el trastorno es dolor crónico, dolor visceral, dolor neuropático, dolor corneal, glaucoma, presión intraocular elevada, neuropatías isquémicas, enfermedades neurodegenerativas, diarrea, congestión nasal, espasticidad muscular, diuresis, síndromes de abstinencia, enfermedades neurodegenerativas, neuropatía óptica, isquemia espinal, ictus, déficits de la memoria y de la cognición, trastorno de déficit de atención, psicosis, trastornos maníacos, ansiedad, depresión, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, isquemia cardíaca, artritis, espondilitis, artritis gotosa, osteoartritis, artritis juvenil, enfermedades autoinmunes, lupus eritematoso, inflamaciones gastrointestinales crónicas, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable (IBS), dispepsia funcional, colitis ulcerosa, alodinia o una combinación de éstos.

En una realización, el trastorno es dolor crónico. En una realización, el trastorno es dolor visceral. En una realización, el trastorno es dolor neuropático.

Se sabe que el dolor crónico (tal como dolor por cáncer, artritis y muchas lesiones neuropáticas) y el dolor agudo (tal como dolor producido por un estímulo mecánico inmediato, tal como corte, pellizco, pinchazo o aplastamiento tisular) son fenómenos neurológicos distintos mediados en gran medida por diferentes fibras nerviosas y neuroreceptores o por una reorganización o alteración de la función de estos nervios después de la estimulación crónica. La sensación de dolor agudo se transmite bastante rápidamente, principalmente por las fibras nerviosas aferentes denominadas fibras C, que normalmente tienen un umbral alto para la estimulación mecánica, térmica y química. Aunque los mecanismos del dolor crónico no se entienden completamente, la lesión tisular aguda puede dar lugar en unos minutos u horas después de la estimulación inicial a síntomas secundarios, incluyendo una reducción regional de la magnitud del estímulo necesario para incitar una respuesta de dolor. Este fenómeno, que ocurre típicamente en una región que emana de (pero mayor que) el sitio del estímulo original, se denomina hiperalgesia. La respuesta secundaria puede dar lugar a una sensibilidad profundamente aumentada a estímulos mecánicos o térmicos.

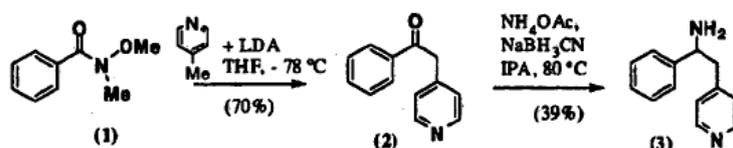
Se pretende que los ejemplos siguientes sólo ilustren la invención y no debería considerarse que limitan la invención de ninguna forma.

### Ejemplos

Los Esquemas A-F mostrados a continuación describen diferentes métodos para aminas heterocíclicas, que son precursores de los compuestos de la presente invención.

Parte I: preparación de aminas precursoras

Esquema A:

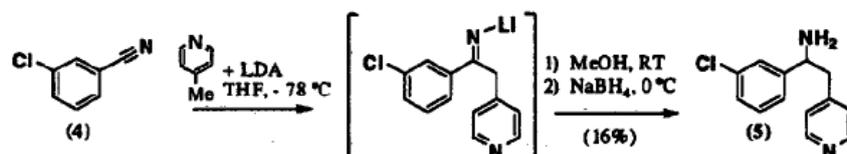


1-Fenil-2-(piridin-4-il)etanona (2): Se añadió amida de diisopropil litio (16,9 mL, 1,5 M en ciclohexano, 25,4 mmoles) a THF (40 mL) a -78<sup>o</sup>C. Se añadió gota a gota una disolución de 4-picolina (2,50 mL, 25,4 mmoles) en THF (30,0 mL) a la disolución de LDA. Se quitó el baño de nieve carbónica. La mezcla de reacción se agitó a 0<sup>o</sup>C durante 30 minutos y se enfrió hasta -78<sup>o</sup>C. Se añadió gota a gota una disolución de N-metoxi-N-metilbenzamida (1) (5,00 g, 29,6 mmoles) en THF (20,0 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla se paró con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró y el disolvente se eliminó en vacío para proporcionar el producto crudo. El material crudo se trituró con hexano caliente y se filtró para proporcionar 1-fenil-2-(piridin-4-il)etanona (2) como un sólido amarillo (3,53 g, 17,9 mmoles, rendimiento 70%).

1-Fenil-2-(piridin-4-il)etanamina (3): Una mezcla de (2) (1,98 g, 10,0 mmoles), acetato de amonio (23,2 g, 300 mmoles) y cianoborohidruro de sodio (4,63 g, 69,9 mmoles) en IPA (100 mL) se calentó a 80<sup>o</sup>C toda la noche. La mezcla se evaporó bajo presión reducida para eliminar el IPA. El residuo se diluyó con agua y se basificó con NaOH (2 M) hasta pH > 7. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x). La capa orgánica combinada se eliminó en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (100% acetato de etilo, después 10% metanol amoniacal saturado en diclorometano) para proporcionar 1-fenil-2-(piridin-4-il)etanamina (3) como un aceite claro

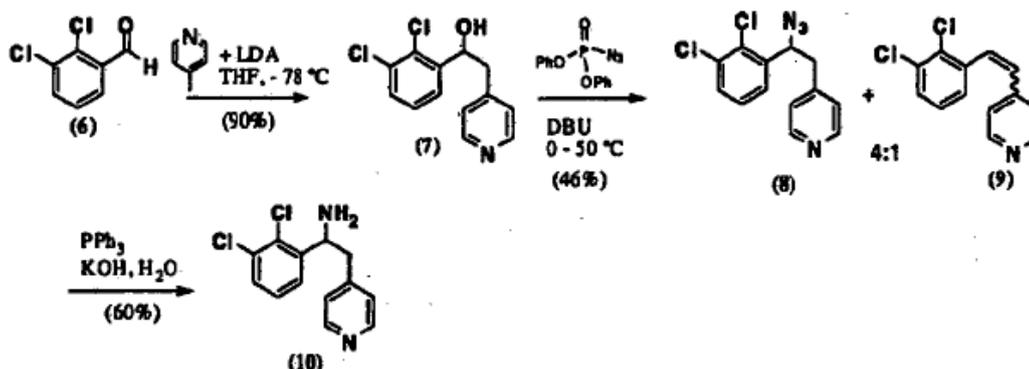
(0,780 g, 3,94 mmoles, rendimiento 39%).

Esquema B:



- 5 1-(3-Clorofenil)-2-(piridin-4-il)etanamina (5): Se trató 3-clorobenzonitrilo (4) (3,14 g, 15,6 mmoles) de manera similar a (1) en el Esquema A. Después de que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente toda la noche, se le añadió metanol (50 mL). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadió borohidruro de sodio (1,46 g, 37,8 mmoles). Después de agitar durante 2 horas, se añadió más borohidruro de sodio (1,00 g, 25,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se evaporó bajo presión reducida. El residuo se paró con agua y se extrajo con cloroformo/isopropanol (3:1, 3x, 200 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró. Se añadió gel de sílice al filtrado y los disolventes se eliminaron en vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice proporcionó 1-(3-clorofenil)-2-(piridin-4-il)etanamina (5) (0,96 g, 4,14 mmoles, rendimiento 16%).

Esquema C:



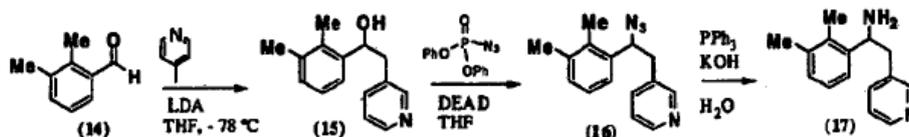
- 15 1-(2,3-Diclorofenil)-2-(piridin-4-il)etanol (7): Se trató 2,3-diclorobenzaldehído (6) (4,28 g, 24,2 mmoles) de manera similar a (1) en el Esquema A. El material crudo se lavó dos veces con hexano para proporcionar 1-(2,3-diclorofenil)-2-(piridin-4-il)etanol (7) como un sólido amarillo (6,20 g, 23,2 mmoles, rendimiento 90%).

- 20 4-(2-Azido-2-(2,3-diclorofenil)etil)piridina (8): A 1-(2,3-diclorofenil)-2-(piridin-4-il)etanol (7) (6,20 g, 23,2 mmoles) en THF (100 mL) se añadió fosforazidato de difenilo (6,00 mL, 27,8 mmoles) y DBU (4,20 mL, 23,1 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se calentó a 50 °C durante 1,5 horas. Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró. Se añadió gel de sílice al filtrado y los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (60% hexano, 40% acetato de etilo) proporcionó una mezcla 4:1 de productos: 4-(2-azido-2-(2,3-diclorofenil)etil)piridina (8) (4 partes, 3,82 g, 10,6 mmoles, rendimiento 46%) y 4-(2,3-dicloroestiril)piridina (9) (1 parte).

- 25 1-(2,3-Diclorofenil)-2-(piridin-4-il)etanamina (10): A una mezcla de (8) (81% puro, 3,82 g, 10,6 mmoles) y (9) en THF (30 mL) se añadió trifenilfosfina (2,86 g, 10,9 mmoles) a temperatura ambiente. Después de que se agitara la disolución durante 15 minutos, se añadió hidróxido de potasio (0,61 g, 10,9 mmoles) en agua (6 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se acidificó hasta pH ~ 3 con HCl (2 M). La capa acuosa se lavó numerosas veces con éter dietílico y se basificó hasta pH > 7 con NaOH (2 M). La capa básica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró. Se añadió gel de sílice al filtrado y el disolvente se eliminó en vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (2 a 10% metanol en diclorometano) proporcionó 1-(2,3-diclorofenil)-2-(piridin-4-il)etanamina (10) como un sólido (1,71 g, 6,48 mmoles, rendimiento 60%).

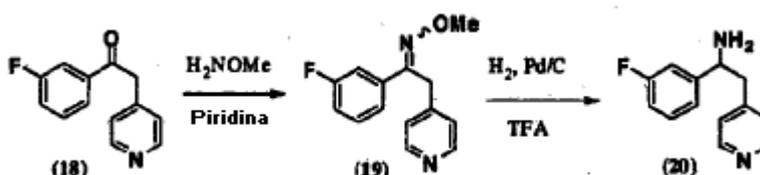
30

Esquema D:



3-(2-Azido-2-(2,3-diclorofenil)etil)piridina (16, *JOC*, 1999, p. 6515) Una disolución de trifetilfosfina (1,25 g, 4,76 mmoles) THF (30 mL) se trató con azodicarboxilato de dietilo (DEAD) (2 mL, 40% en tolueno) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota azida de difenilfosforilo seguido de una disolución en THF de 1-(2,3-dimetilfenil)-2-(piridin-3-il)etanol, (15) (900 mg, 3,97 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se eliminó en vacío. El residuo se pasó a través de cromatografía en gel de sílice usando 30% EtOAc en hexano, proporcionó 3-(2-azido-2-(2,3-diclorofenil)etil)piridina (16), (1,5 g, impuro).

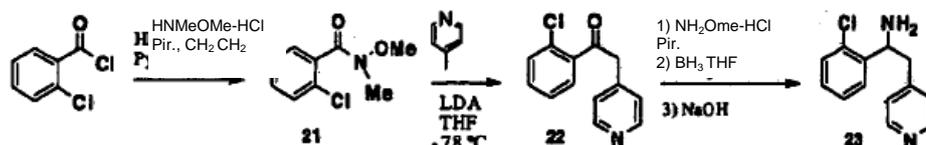
Esquema E:



O-metil oxima de 1-(3-Fluorofenil)-2-(piridin-4-il)etanon, (19): A una disolución de 1-(3-fluorofenil)-2-(piridin-4-il)etanon, (18) (3,6 g, 16,17 mmoles) en piridina (20 mL) se añadió  $\text{NH}_2\text{OMe}$  (2,8 g, 33,4 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante 3 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se paró con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x, 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró. Los disolventes se eliminaron en vacío. La purificación por MPLC (0 a 10% metanol en diclorometano) proporcionó O-metil oxima de 1-(3-fluorofenil)-2-(piridin-4-il)etanon, (19): como un aceite (3,15 mg, rendimiento 77%).

1-(3-Fluorofenil)-2-(piridin-4-il)etanamina, (20): Una mezcla de O-metil oxima de 1-(3-fluorofenil)-2-(piridin-4-il)etanon, (19) (1,86 g) en TFA (20 mL) se redujo por la acción de 10% Pd/C (186 mg) bajo  $\text{H}_2$  a 50 psi durante 12 h a rt. La mezcla se filtró a través de Celite y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se basificó usando 6 N KOH. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x, 500 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró. Los disolventes se eliminaron en vacío para proporcionar 1-(3-fluorofenil)-2-(piridin-4-il)etanamina, (20): como un sólido (1,6 g, rendimiento 97%).

Esquema F:



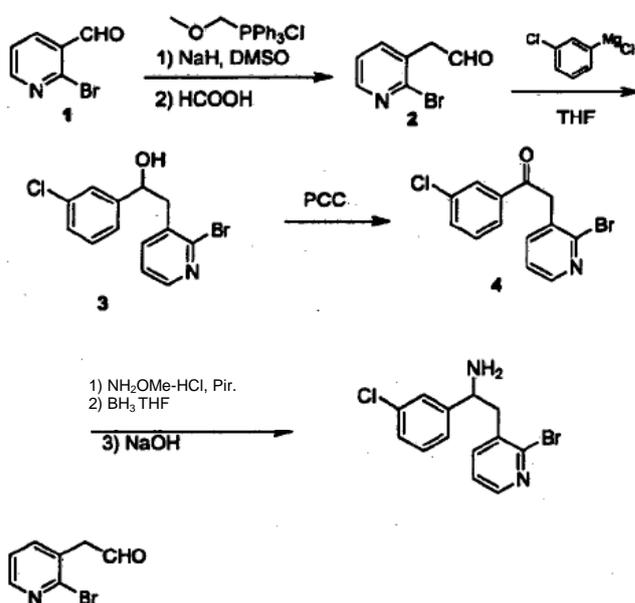
2-Cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida (21) A una disolución de cloruro de 2-clorobenzilo (8 g, 46 mmoles) en diclorometano (200 mL) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (4,9 g, 50 mmoles) seguido de piridina (11 mL, 137 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice proporcionó 2-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida (21) (7,8 g, 39,2 mmoles, 85%) como un aceite claro.

1-(2-Clorofenil)-2-(piridin-4-il)etanon (22): A la amida de diisopropil litio (6,5 mL, 1,6 M en ciclohexano, 10,4 mmoles) en THF (20,0 mL) a  $-78^\circ\text{C}$  se añadió gota a gota una disolución de 4-picolina (1,07 mL, 11,5 mmoles) en THF (10,0 mL). Se quitó el baño de nieve carbónica. La mezcla de reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 minutos y se enfrió de nuevo hasta  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota una disolución de 2-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida (21) (2,39 g, 12 mmoles) en THF (10,0 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. El sólido blanco se eliminó por filtración y se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio seco y se concentró en vacío para proporcionar 1-(2-clorofenil)-2-(piridin-4-il)etanon (22) (1,09 g, 4,7 mmoles, 47%) como un sólido blanco.

1-(2-Clorofenil)-2-(piridin-4-il)etanamina (23) A una disolución de 1-(2-clorofenil)-2-(piridin-4-il)etanona (22) (2,0 g, 8,7 mmoles) en piridina (24 mL) se añadió hidrocloreto de metoxilamina (1,45 g, 17,4 mmoles) en una parte a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 50°C durante una hora. La piridina se eliminó en vacío y al residuo se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice proporcionó una mezcla de isómeros geométricos oxima (1,77 g, 78%) como un aceite amarillo. A una disolución de la mezcla anterior de oximas sin y anti (1,77 g, 6,8 mmoles) en THF (32 mL) a temperatura ambiente se añadió complejo borano-THF (1 M, 17 mL). La disolución resultante se puso a reflujo durante 3 horas y se enfrió hasta 0°C. Se añadió agua cuidadosamente (28 mL) seguido de 20% NaOH (28 mL). La mezcla bifásica resultante se puso a reflujo toda la noche y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 1-(2-clorofenil)-2-(piridin-4-il)etanamina (23) (1,2 g, 76%) como un aceite amarillo.

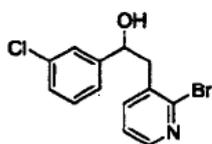
## Preparación de las aminas precursoras

15 Esquema G:



20 2-(2-Bromopiridin-3-il)acetaldehído: A una suspensión blanca de hidruro de sodio (1,36 g, 34 mmoles) en DMSO (16 mL) a temperatura ambiente se añadió disolución clara de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio en DMSO (40 mL). La mezcla se volvió una suspensión amarilla. A la suspensión anterior se añadió gota a gota 2-bromonicotinaldehído (2,48 g, 13,3 mmoles) en DMSO (16 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, se trató con bicarbonato de sodio (sat) en exceso y se extrajo con éter. La capa de éter combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice proporcionó una mezcla E y Z de 2-bromo-3-(2-metoxivinil)piridina (1,88 g, 66%) como un aceite amarillo.

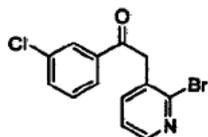
25 Una disolución de la mezcla E y Z de 2-bromo-3-(2-metoxivinil)piridina (1,88 g, 8,79 mmoles) en ácido fórmico (96%, 10 mL) se agitó a 60°C durante 16 horas y a 80°C durante 3 horas antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. La mayor parte del ácido fórmico se eliminó. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice proporcionó 2-(2-bromopiridin-3-il)acetaldehído (864 mg, rendimiento 53%) como un sólido amarillo.



30 2-(2-Bromopiridin-3-il)-1-(3-clorofenil)etanol: A 2-(2-bromopiridin-3-il)acetaldehído (864 mg, 4,7 mmoles) en THF (10

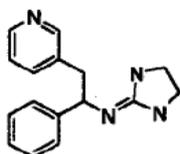
mL) a 0°C se añadió cloruro de (3-clorofenil)magnesio (0,5 M en THF, 14 mL, 7,04 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se trató con cloruro de amonio (sat) a 0°C y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice proporcionó 2-(2-bromopiridin-3-il)-1-(3-clorofenil)etanol (490 mg, rendimiento 35%) como un sólido blanco.

5



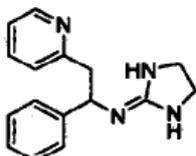
2-(2-Bromopiridin-3-il)-1-(3-clorofenil)etanona: A una disolución agitada vigorosamente de clorocromato de piridinio y celite en diclorometano (20 mL) a temperatura ambiente se añadió una disolución de 2-(2-bromopiridin-3-il)-1-(3-clorofenil)etanol en diclorometano (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se filtró a través de un tapón de gel de sílice, se eluyó bien con diclorometano y se concentró en vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice proporcionó 2-(2-bromopiridin-3-il)-1-(3-clorofenil)etanona (313 mg, rendimiento 64%) como un sólido blanco.

10

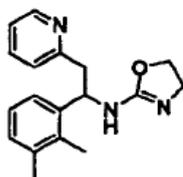


N-(Imidazolidin-2-iliden)-1-fenil-2-(piridin-3-il)etanamina (Esquemas G y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,33-8,39 (m, 2H), 7,67-7,70 (m, 1H), 7,26-7,36 (m, 6H), 4,71-4,76 (m, 1H), 3,54 (s, 4H), 3,15-3,18 (m, 2H)

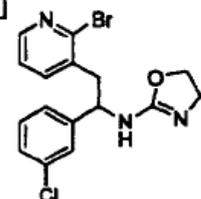
15



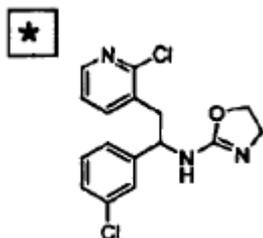
N-(Imidazolidin-2-iliden)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina (Esquemas G y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,51-8,53 (m, 1H), 7,66-7,72 (m, 1H), 7,25-7,35 (m, 6H), 7,17-7,19 (m, 1H), 4,97-5,01 (m, 1H), 3,61 (s, 4H), 3,28-3,30 (m, 2H).



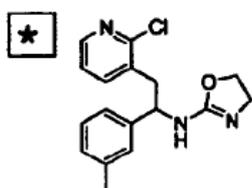
20 N-(1-(2,3-Dimetilfenil)-2-(piridin-2-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (Esquemas G y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,53-8,54 (m, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,10-7,12 (m, 1H), 6,99-7,05 (m, 3H), 6,91-6,93 (m, 1H), 5,32-5,35 (m, 1H), 4,15-4,19 (m, 2H), 3,65-3,68 (m, 2H), 3,21-3,24 (m, 1H), 3,07-3,11 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H)



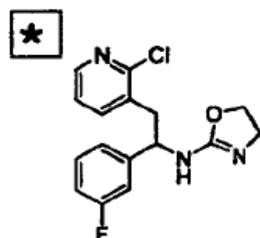
N-(2-(2-Bromopiridin-3-il)-1-(3-clorofenil)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (Esquemas G y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,26-8,28 (m, 1H), 7,65-7,68 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27-7,29 (m, 3H), 7,19-7,23 (m, 1H), 4,98-5,03 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 2H), 3,66-3,72 (m, 2H), 3,17-3,20 (m, 2H)



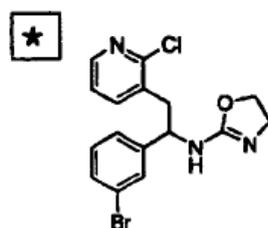
5 N-(1-(3-Clorofenil)-2-(2-cloropiridin-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (Esquemas G y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,26-8,28 (m, 1H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,18-7,28 (m, 3H), 7,10-7,14 (m, 1H), 4,94-4,99 (m, 1H), 4,09-4,20 (m, 2H), 3,60-3,65 (m, 2H), 3,10-3,15 (m, 2H)



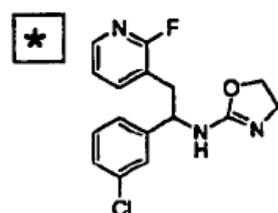
10 N-(2-(2-Cloropiridin-3-il)-1-m-toliletil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (Esquemas G y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OCD}_3$ ):  $\delta$  8,24-8,26 (m, 1H), 7,80-7,83 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 4H), 7,07-7,09 (m, 1H), 5,03-5,08 (m, 1H), 4,16-4,24 (m, 2H), 3,54-3,60 (m, 2H), 3,19-3,23 (m, 2H), 2,32 (s, 3H)



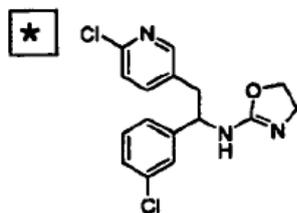
15 N-(2-(2-Cloropiridin-3-il)-1-(3-fluorofenil)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (Esquemas G y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,22-8,24 (m, 1H), 7,66-7,69 (m, 1H), 7,27-7,36 (m, 2H), 7,00-7,16 (m, 2H), 6,94-7,00 (m, 1H), 4,90-4,95 (m, 1H), 4,17-4,22 (m, 2H), 3,51-3,57 (m, 2H), 3,05-3,22 (m, 2H)



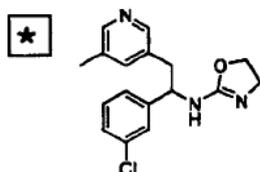
N-(1-(3-Bromofenil)-2-(2-cloropiridin-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (Esquemas G y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,22-8,25 (m, 1H), 7,65-7,68 (m, 1H), 7,51-7,52 (m, 1H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,21-7,40 (m, 3H), 4,87-4,92 (m, 1H), 4,22-4,27 (m, 2H), 3,54-3,60 (m, 2H), 3,06-3,22 (m, 2H)



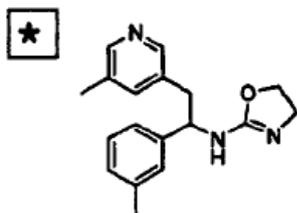
N-(1-(3-Clorofenil)-2-(2-fluoropiridin-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (Esquemas G y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OCD}_3$ ):  $\delta$  8,05-8,08 (m, 1H), 7,78-7,84 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,19-7,29 (m, 2H), 4,96-5,01 (m, 1H), 4,10-4,17 (m, 2H), 3,50-3,53 (m, 2H), 3,12-3,16 (m, 2H)



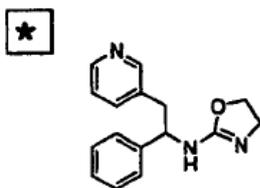
5 N-(1-(3-Clorofenil)-2-(6-cloropiridin-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (Esquemas G y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OCD}_3$ ):  $\delta$  8,28 (s, 1H), 7,74-7,76 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,33-7,38 (m, 3H), 7,27-7,31 (m, 1H), 4,92-4,95 (m, 1H), 4,12-4,18 (m, 2H), 3,52-3,57 (m, 2H), 3,10-3,18 (m, 2H)



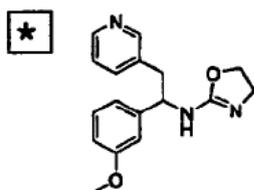
10 N-(1-(3-Clorofenil)-2-(5-metilpiridin-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (Esquemas G y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OCD}_3$ ):  $\delta$  8,24-8,25 (m, 2H), 7,45-7,47 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,25-7,27 (m, 1H), 4,88-4,93 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 2H), 3,50-3,56 (m, 2H), 3,04-3,09 (m, 2H), 2,27 (s, 3H)



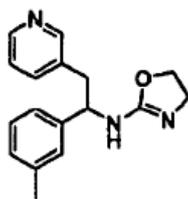
15 N-(2-(5-Metilpiridin-3-il)-1-m-toliletil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (Esquemas G y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OCD}_3$ ):  $\delta$  8,23-8,25 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,18-7,24 (m, 3H), 7,04-7,07 (m, 1H), 4,85-4,91 (m, 1H), 4,12-4,18 (m, 2H), 3,53-3,59 (m, 2H), 3,08-3,16 (m, 1H), 2,97-3,04 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)



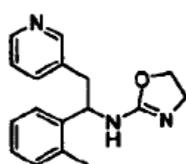
N-(1-Fenil-2-(piridin-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (Esquemas G y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OCD}_3$ ):  $\delta$  8,37-8,42 (m, 2H), 7,59-7,63 (m, 1H), 7,38-7,41 (m, 2H), 7,20-7,33 (m, 4H), 4,87-4,92 (m, 1H), 4,04-4,10 (m, 2H), 3,49-3,55 (m, 2H), 3,03-3,20 (m, 2H)



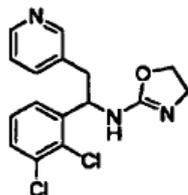
20 N-(1-(3-Metoxifenil)-2-(piridin-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (Esquemas G y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OCD}_3$ ):  $\delta$  8,37-8,42 (m, 2H), 7,59-7,63 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 2H), 6,94-6,99 (m, 2H), 6,77-6,81 (m, 1H), 4,85-4,90 (m, 1H), 4,05-4,10 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,50-3,56 (m, 2H), 3,03-3,19 (m, 2H)



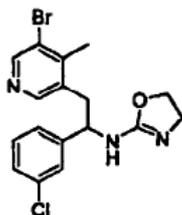
N-(2-Piridin-3-il)-1-m-toliletil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (Esquemas G y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,30-8,34 (m, 2H), 7,67-7,71 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,03-7,20 (m, 4H), 4,70-4,75 (m, 1H), 4,14-4,19 (m, 2H), 3,52-3,58 (m, 2H), 3,02-3,05 (m, 2H), 2,30 (s, 3H)



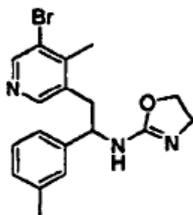
5 N-(2-Piridin-3-il)-1-o-toliletil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (Esquemas G y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OCD}_3$ ):  $\delta$  8,38-8,42 (m, 2H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,07-7,15 (m, 2H), 5,11-5,16 (m, 1H), 4,04-4,10 (m, 2H), 3,48-3,55 (m, 2H), 3,08-3,16 (m, 1H), 2,95-3,02 (m, 1H), 2,29 (s, 3H)



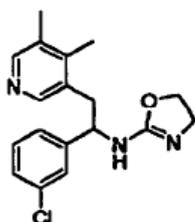
10 N-(1-(2,3-Diclorofenil)-2-(piridin-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (Esquemas G y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,43-8,44 (m, 1H), 8,38-8,40 (m, 1H), 7,78-7,82 (m, 1H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,29-7,40 (m, 2H), 5,20-5,25 (m, 1H), 4,16-4,21 (m, 2H), 3,49-3,54 (m, 2H), 3,10-3,17 (m, 1H), 2,82-2,90 (m, 1H)



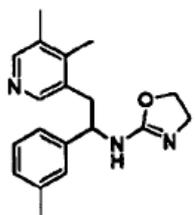
15 N-(2-(5-Bromo-4-metilpiridin-3-il)-1-(3-clorofenil)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (Esquemas G y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,46 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,20-7,34 (m, 4H), 4,73-4,77 (m, 1H), 4,18-4,23 (m, 2H), 3,52-3,58 (m, 2H), 3,10-3,13 (m, 2H), 2,45 (s, 3H)



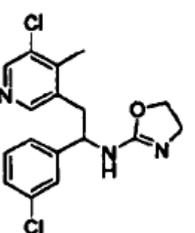
20 N-(2-(5-Bromo-4-metilpiridin-3-il)-1-m-toliletil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (Esquemas G y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OCD}_3$ ):  $\delta$  8,45 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,17-7,22 (m, 3H), 7,06-7,08 (m, 1H), 4,85-4,90 (m, 1H), 4,10-4,16 (m, 2H), 3,57 (br, 2H), 3,26-3,34 (m, 1H), 3,09-3,16 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)



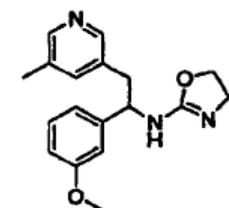
N-(1-(3-Clorofenil)-2-(4,5-dimetilpiridin-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (Esquemas G y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,10 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,18-7,31 (m, 4H), 4,69-4,74 (m, 1H), 4,16-4,22 (m, 2H), 3,52-3,57 (m, 2H), 3,04-3,07 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)



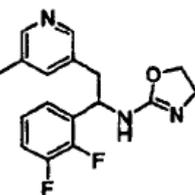
5 N-(2-(4,5-Dimetilpiridin-3-il)-1-m-toliletil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (Esquemas G y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OCD}_3$ ):  $\delta$  8,12 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,14-7,17 (m, 3H), 7,03-7,06 (m, 1H), 4,80-4,85 (m, 1H), 4,06-4,13 (m, 2H), 3,51-3,57 (m, 2H), 3,17-3,24 (m, 1H), 2,99-3,06 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)



10 N-(2-(5-Cloro-4-metilpiridin-3-il)-1-(3-clorofenil)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (Esquemas G y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,33 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,20-7,34 (m, 4H), 4,73-4,77 (m, 1H), 4,16-4,21 (m, 2H), 3,51-3,57 (m, 2H), 3,09-3,11 (m, 2H), 2,42 (s, 3H)

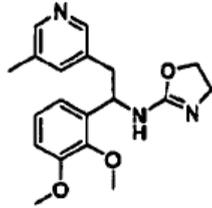


15 N-(1-(3-Metoxifenil)-2-(5-metilpiridin-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (Esquemas G y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OCD}_3$ ):  $\delta$  8,21-8,23 (m, 2H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 6,94-7,18 (m, 2H), 6,77-6,81 (m, 1H), 4,84-4,89 (m, 1H), 4,05-4,11 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,51-3,57 (m, 2H), 2,98-3,14 (m, 2H), 2,26 (s, 3H)



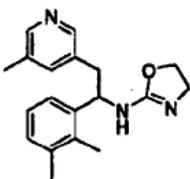
N-(1-(2,3-Difluorofenil)-2-(5-metilpiridin-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (Esquemas G y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OCD}_3$ ):  $\delta$  8,25-8,26 (m, 1H), 8,20-8,21 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 2H), 5,19-5,24 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 2H), 3,48-3,56 (m, 2H), 2,99-3,16 (m, 2H), 2,26 (s, 3H)

Otros compuestos de interés son:

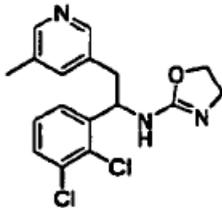


5

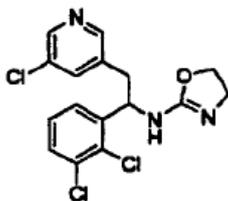
N-(1-(2,3-Dimetoxifenil)-2-(5-metilpiridin-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina



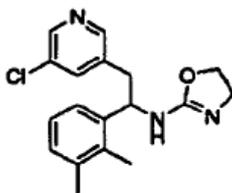
N-(1-(2,3-Dimetilfenil)-2-(5-metilpiridin-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina



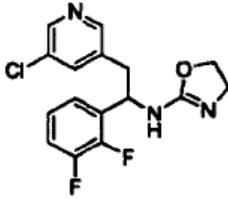
10 N-(1-(2,3-Diclorofenil)-2-(5-metilpiridin-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina



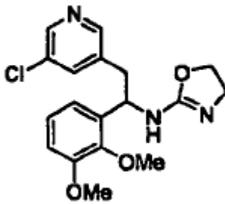
N-(2-(5-Cloropiridin-3-il)-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina



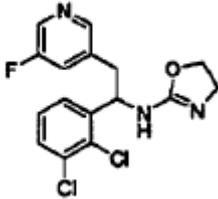
N-(2-(5-Cloropiridin-3-il)-(1-(2,3-dimetilfenil)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina



N-(2-(5-Cloropiridin-3-il)-(1-(2,3-difluorofenil)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina

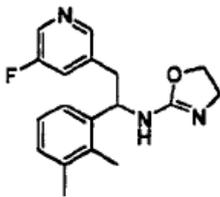


N-(2-(5-Cloropiridin-3-il)-(1-(2,3-dimetoxifenil)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina

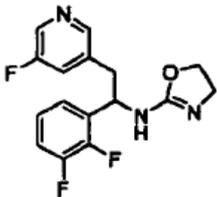


5

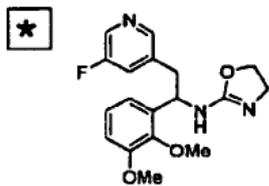
N-(1-(2,3-Diclorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina



N-(1-(2,3-Dimetilfenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina



N-(1-(2,3-Difluorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina

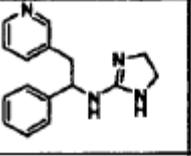
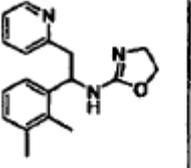
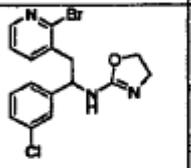
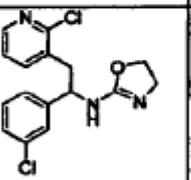
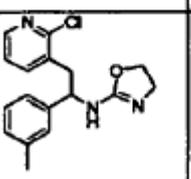
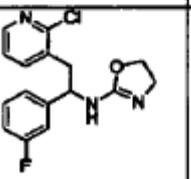


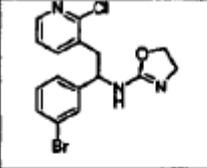
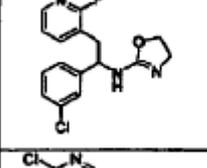
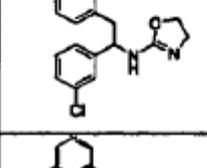
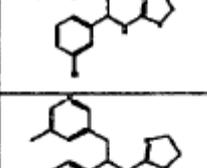
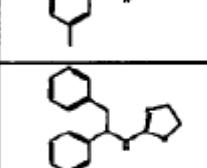
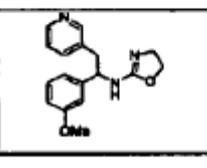
N-(1-(2,3-Dimetoxifenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina

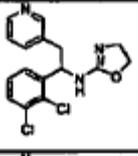
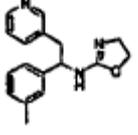
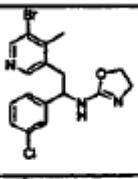
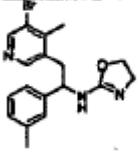
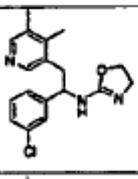
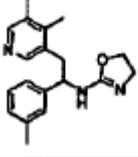
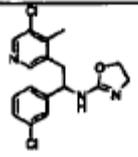
5

Tabla 2

<b>Datos Biológicos:</b>	
<b>Actividad Intrínseca</b>	
<b>Potencia nM eficacia</b>	
<b>(CE50)</b>	<b>Alfa</b>
<b>NA= No Activo</b>	<b>2B</b>

		16 (0.74)
*		6.7 (0.93)
*		1.3 (1.05)
*		0.48 (1.01)
*		0.06 (0.88)
*		0.09 (0.87)

★		0.14 (1.01)
★		0.21 (0.81)
★		11 (0.78)
★		4.0 (1.12)
★		3.0 (1.1)
★		4.5 (0.76)
★		56 (0.65)

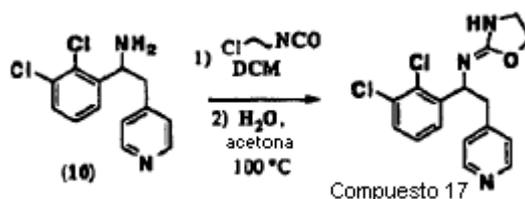
★		5.6 (0.89)
★		8.2 (1.24)
★		1.9 (1.35)
★		2.7 (1.02)
★		8.5 (0.9)
★		3.9 (1.11)
★		5.6 (1.08)

Se prefieren los compuestos siguientes:

- ★ [1-(2,3-Dicloro-fenil)-2-piridin-3-il-etil]-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)amina
- ★ (4,5-Dihidro-oxazol-2-il)-[1-(2,3-dimetil-fenil)-2-piridin-4-il-etil]-amina
- ★ (4,5-Dihidro-oxazol-2-il)-[1-(2,3-dimetil-fenil)-2-piridin-3-il-etil]-amina
- ★ N-[1-(2,3-dimetilfenil)-2-piridin-3-iletill]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-amina
- ★ N-[1-(2,3-dimetilfenil)-2-piridin-3-iletill]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-amina
- 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-imidazolidin-2-iliden-2-piridin-4-iletanamina
- [1-(2,3-Dicloro-fenil)-2-piridin-4-il-etil]-imidazolidin-2-iliden-amina
- ★ N-[1-(3-fluorofenil)-2-piridin-4-iletill]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-amina
- 1-(2,3-dimetilfenil)-N-imidazolidin-2-iliden-2-piridin-4-iletanamina
- ★ (1-Fenil-2-piridin-4-il-etil)-tiazolidin-(2Z)-iliden-amina
- ★ [1-(3-Cloro-fenil)-2-(5-metil-piridin-3-il)-etil]-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-amina
- ★ (4,5-Dihidro-oxazol-2-il)-[2-(5-metil-piridin-3-il)-1-m-tolil-etil]-amina
- ★ (4,5-Dihidro-oxazol-2-il)-(1-fenil-2-piridin-3-il-etil)-amina
- ★ (4,5-Dihidro-oxazol-2-il)-[1-(2,3-dimetil-fenil)-2-piridin-2-il-etil]-amina

Parte II: Síntesis de aminooxazolinas, aminotiazolinas y aminoimidazolinas

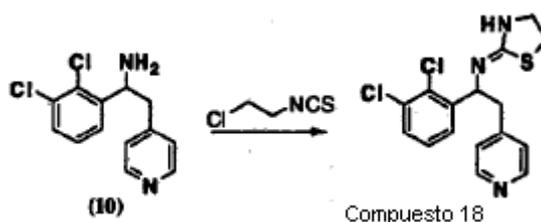
★ Aminooxazolina



- 5 1-(2,3-Diclorofenil)-N-(oxazolidin-2-iliden)-2-(piridin-4-il)etanamina Compuesto 17: Se añadió a 1-(2,3-diclorofenil)-2-(piridin-4-il)etanamina (0,30 g, 1,13 mmoles) en diclorometano (6,0 mL) isocianato de cloroetil (0,11 mL, 1,29 mmoles). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se eliminó en vacío. Al residuo se añadió agua, acetona y se calentó a 100°C durante una hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se basificó con NaOH (2 M) hasta pH > 7. La capa acuosa se extrajo con cloroformo/isopropanol (3:1, 3x, 200 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró. Al filtrado se añadió gel de sílice y los disolventes se eliminaron en vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (2% metanol amoniacal saturado en diclorometano) proporcionó 1-(2,3-diclorofenil)-N-(oxazolidin-2-iliden)-2-(piridin-4-il)etanamina Compuesto 17 como un sólido blanco (0,21 g, 0,63 mmoles, rendimiento 56%).

- 15 Compuesto 17 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8,44-8,42 (m, 2H), 7,46-7,31 (m, 5H), 5,28 (dd, J = 10,2, 4,2 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,16 (dd, J = 13,8, 3,6 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 13,8, 10,5 Hz, 1H).

★ Aminotiazolina:

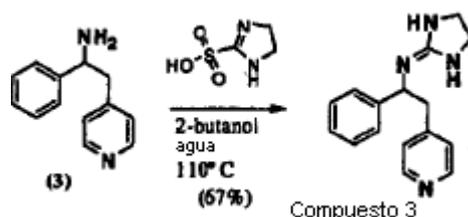


- 1-(2,3-Diclorofenil)-2-(piridin-4-il)-N-(tiazolidin-2-iliden)etanamina Compuesto 18: Se añadió a 1-(2,3-diclorofenil)-2-(piridin-4-il)etanamina (0,30 g, 1,13 mmoles) en diclorometano (6 mL) isotiocianato de cloroetil (0,097 mL, 0,988

mmoles). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se paró con agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró. Al filtrado se añadió gel de sílice y los disolventes se eliminaron en vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (2 a 10% metanol en diclorometano) proporcionó un material crudo que se recrystalizó en metanol/agua para proporcionar 1-(2,3-diclorofenil)-2-(piridin-4-il)-N-(tiazolidin-2-iliden)etanamina Compuesto 18 como un sólido (15,9 mg, 0,045 mmoles, rendimiento 4%).

1-(2,3-diclorofenil)-2-(piridin-4-il)-N-(tiazolidin-2-iliden)etanamina Compuesto 18  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8,50-8,48 (m, 2H), 7,39 (dd,  $J$ = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 7,10-7,08 (m, 2H), 5,27 (dd,  $J$ = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 3,77 (t,  $J$ = 6,9 Hz, 2H), 3,22 (t,  $J$ = 7,2 Hz, 2H), 3,22-3,15 (m, 1H), 2,94 (dd,  $J$ = 13,8, 8,1 Hz, 1H).

10 Aminoimidazolina



15 N-(Imidazolidin-2-iliden)-1-fenil-2-(piridin-4-il)etanamina Compuesto 3: Una mezcla de 1-fenil-2-(piridin-4-il)etanamina (0,23 g, 1,18 mmoles) y ácido 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-sulfónico (0,18 g, 1,16 mmoles) en 2-butanol (5 mL), agua (1 mL) se calentó a  $110^\circ\text{C}$  durante 3 horas. La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron en vacío. El residuo se disolvió en metanol y se añadió gel de sílice modificada con amino. El disolvente se eliminó en vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice modificada con amino (100% acetato de etilo a 7% metanol en diclorometano) proporcionó N-(imidazolidin-2-iliden)-1-fenil-2-(piridin-4-il)etanamina Compuesto 3 como un sólido blanco (0,21 g, 0,80 mmoles, rendimiento 67%).

20 Compuesto 3:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ = 8,40-8,38 (m, 2H), 7,35-7,34 (m, 5H), 7,31-7,29 (m, 2H), 4,80 (dd,  $J$ = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 3,51 (s, 4H), 3,17 (dd,  $J$ = 8,4, 5,4 Hz, 2H).

25 NOTA: Las aminas quirales se obtuvieron como la sal dihidrocloruro de Netchem Inc. Se disolvieron en agua. La capa acuosa se basificó con NaOH (2 M) hasta pH > 7. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se procesaron de la forma estándar. *R*-N-(imidazolidin-2-iliden)-1-fenil-2-(piridin-4-il)etanamina Compuesto 29:  $[\alpha]_D^{20} = +13,4$  (c 1,26,  $\text{CHCl}_3$ ) y *S*-N-(imidazolidin-2-iliden)-1-fenil-2-(piridin-4-il)etanamina Compuesto 29-1:  $[\alpha]_D^{20} = -23,1$  (c 1,35, 83%  $\text{CHCl}_3$ , 17% MeOH).

Los compuestos siguientes se sintetizaron por uno de los métodos generales descritos anteriormente, y para la preparación del precursor amina referirse a los Esquemas A-F.

30 1-(2,3-Diclorofenil)-N-(imidazolidin-2-iliden)-2-(piridin-4-il)etanamina, Compuesto 32: (Esquema C)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ = 8,41-8,39 (m, 2H), 7,45 (dd,  $J$ = 3,6, 1,5 Hz, 1H), 7,43 (dd,  $J$ = 3,9, 1,5 Hz, 1H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,29 (t,  $J$ = 7,8, 1H), 5,19 (dd,  $J$ = 9,6, 4,5 Hz, 1H), 3,35-3,34 (m, 4H), 3,17 (dd,  $J$ = 14,1, 4,2 Hz, 1H), 2,88 (dd,  $J$ = 14,1, 9,6 Hz, 1H).



1-(3-Clorofenil)-N-(oxazolidin-2-iliden)-2-(piridin-4-il)etanamina, Compuesto 8: (Esquema B)

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8,47-8,45 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 3H), 7,11-7,08 (m, 1H), 7,03-7,01 (m 2H), 4,90 (t,  $J$ = 7,2 Hz, 1H), 4,19 (td,  $J$ = 8,7, 2,4 Hz, 2H), 3,67 (t,  $J$ = 8,4 Hz, 2H), 3,12-2,98 (m, 2H).



35 N-(Oxazolidin-2-iliden)-1-fenil-2-(piridin-4-il)etanamina, Compuesto 1 (Esquema A)

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8,44-8,42 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 3H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,99-6,97 (m 2H), 4,93 (t,  $J$ = 6,9 Hz, 1H), 4,23-4,16 (m, 2H), 3,71 (t,  $J$ = 8,4 Hz, 2H), 3,20-3,02 (m, 2H).

40 Se prepararon los enantiómeros, *R*-N-(oxazolidin-2-iliden)-1-fenil-2-(piridin-4-il)etanamina Compuesto 30:  $[\alpha]_D^{20} = -12,9$  (c 1,34,  $\text{CHCl}_3$ ) y *S*-N-(oxazolidin-2-iliden)-1-fenil-2-(piridin-4-il)etanamina Compuesto 30-1:  $[\alpha]_D^{20} = +4,06$  (c 0,842,  $\text{CHCl}_3$ ).



1-Fenil-2-(piridin-4-il)-N-(tiazolidin-2-iliden)etanamina, Compuesto 2 (Esquema A)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 8,42 (d, *J*= 5,7 Hz, 2H), 7,32-7,25 (m, 3H), 7,22-7,19 (m, 2H), 6,98 (d, *J*= 6,0 Hz, 2H), 4,91 (t, *J*= 6,6 Hz, 1H), 3,87 (t, *J*= 7,2 Hz, 2H), 3,28-7,17 (m, 3H), 3,10-3,04 (m, 1H). Se prepararon los enantiómeros, *R*-1-fenil-2-(piridin-4-il)-N-(tiazolidin-2-iliden)etanamina Compuesto 31: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>= -3,56 (c 1,22, CHCl<sub>3</sub>) y *S*-1-fenil-2-(piridin-4-il)-N-(tiazolidin-2-iliden)etanamina Compuesto 31-1 (95% puro): [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>= +15,6 (c 0,925, CHCl<sub>3</sub>).

N-(Imidazolidin-2-iliden)-1-fenil-2-(pirazin-2-il)etanamina, Compuesto 15: (Esquema A) <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ= 8,60 (dd, *J*= 1,5, 2,4 Hz, 1H), 8,45 (d, *J*= 2,7 Hz, 1H), 8,40 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,36-7,29 (m, 5H), 5,10 (dd, *J*= 6, 8,4 Hz, 1H), 3,58 (s, 4H), 3,36 (dd, *J*= 5,1, 8,1 Hz, 2H).



N-(Oxazolidin-2-iliden)-1-fenil-2-(pirazin-2-il)etanamina, Compuesto 14: (Esquema A)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ= 8,49 (dd, *J*= 1,2, 2,4 Hz, 1H), 8,39 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 8,22 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 5H), 5,12 (t, *J*= 6,3 Hz, 1H), 4,22 (t, *J*= 8,7 Hz, 2H), 3,70 (t, *J*= 8,7 Hz, 2H), 3,29 (d, *J*= 6,3 Hz, 2H).



1-Fenil-2-(pirazin-2-il)-N-(tiazolidin-2-iliden)etanamina, Compuesto 16: (Esquema A)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ= 8,60 (dd, *J*= 1,5, 2,7 Hz, 1H), 8,46 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 8,43 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,37-7,27 (m, 5H), 5,30 (dd, *J*= 1,8, 7,8 Hz, 1H), 3,86 (t, *J*= 7,2 Hz, 2H), 3,58-3,33 (m, 2H), 3,29 (d, *J*= 6,3 Hz, 2H).



1-(2,3-Dimetilfenil)-2-(piridin-4-il)-N-(tiazolidin-2-iliden)etanamina, Compuesto 4: (Esquema C)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ= 8,34-8,32 (m, 2H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,25-7,23 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 2H), 4,62 (dd, *J*= 3,9 Hz, 1H), 4,05-3,88 (m, 2H), 3,09 (t, *J*= 6 Hz, 2H), 3,05-3,00 (m, 2H), 2,26 (s, 6H).



1-(2,3-Dimetilfenil)-N-(oxazolidin-2-iliden)-2-(piridin-4-il)etanamina, Compuesto 6: (Esquema C)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ= 8,38-8,36 (m, 2H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 5,15 (dd, *J*= 6,3, 9 Hz, 1H), 4,17 (t, *J*= 8,4 Hz, 2H), 3,55 (t, *J*= 8,4 Hz, 2H), 3,01-2,97 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

1-(2,3-Dimetilfenil)-N-(imidazolidin-2-iliden)-2-(piridin-4-il)etanamina, Compuesto 5: (Esquema C) <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ= 8,44 (d, *J*= 5,7 Hz, 2H), 7,35 (d, *J*= 6,3 Hz, 2H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 5,09 (dd, *J*= 5,4, 9 Hz, 1H), 3,58 (s, 4H), 3,15 (ddd, *J*= 5,4, 14,4, 27,3 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).



1-(3-Fluorofenil)-2-(piridin-4-il)-N-(tiazolidin-2-iliden)etanamina, Compuesto 23: (Esquema E)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ= 8,45-8,43 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,18-7,06 (m, 3H), 5,00 (t, *J*= 6,9 Hz, 1H), 3,94-3,82 (m, 2H), 3,51 (t, *J*= 7,8 Hz, 2H), 3,25 (d, *J*= 7,8 Hz, 2H).



1-(3-Fluorofenil)-N-(oxazolidin-2-iliden)-2-(piridin-4-il)etanamina, Compuesto 24: (Esquema E)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ= 8,39-8,37 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 3H), 7,15-7,07 (m, 2H), 6,99-6,93 (m, 1H), 4,84 (t, *J*= 7,5 Hz, 1H), 4,20 (t, *J*= 8,1 Hz, 2H), 3,58 (t, *J*= 8,1 Hz, 2H), 3,25 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H).

1-(3-Fluorofenil)-N-(imidazolidin-2-iliden)-2-(piridin-4-il)etanamina, Compuesto 25: (Esquema E) <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ= 8,45-8,43 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,16-7,04 (m, 2H), 4,84 (t, *J*= 7,5 Hz, 1H), 3,60 (s, 4H), 3,20 (dd, *J*= 1,2, 6,3 Hz, 2H).

1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-N-(imidazolidin-2-iliden)-2-(piridin-4-il)etanamina, Compuesto 20: (Esquema C) <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ= 8,43-8,41 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,34-7,32 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 1H), 5,09 (t, *J*= 7,2 Hz, 1H), 3,50 (s, 4H), 3,19 (d, *J*= 7,2 Hz, 2H).



1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-N-(oxazolidin-2-iliden)-2-(piridin-4-il)etanamina, Compuesto 19: (Esquema C)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ= 8,41-8,39 (m, 2H), 7,39-7,29 (m, 4H), 7,16-7,10 (m, 1H), 5,14 (t, *J*= 7,8 Hz, 1H), 4,19

(t,  $J=8,7$  Hz, 2H), 3,54 (t,  $J=8,7$  Hz, 2H), 3,08-3,05 (m, 2H).



1-(2,3-Dimetilfenil)-N-(oxazolidin-2-iliden)-2-(piridin-3-il)etanamina, Compuesto 21: (Esquema D)

5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta=8,35-8,33$  (m, 2H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,32 (dd,  $J=4,8, 7,8$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J=7,5$  Hz, 1H), 7,23-7,02 (m, 2H), 5,08 (t,  $J=7,5$  Hz, 1H), 4,17 (t,  $J=8,4$  Hz, 2H), 3,55 (t,  $J=8,4$  Hz, 2H), 2,98 (d,  $J=7,2$  Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).



1-(2,3-Dimetilfenil)-2-(piridin-3-il)-N-(tiazolidin-2-iliden)etanamina, Compuesto 22: (Esquema D)

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta=8,38-8,33$  (m, 2H), 7,70 (d,  $J=7,8$  Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J=5,1, 7,8$  Hz, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 5,20 (t,  $J=7,5$  Hz, 1H), 3,82-3,76 (m, 2H), 3,33 (t,  $J=8,1$  Hz, 2H), 3,10 (d,  $J=7,5$  Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).



1-(2-Clorofenil)-N-(oxazolidin-2-iliden)-2-(piridin-4-il)etanamina, Compuesto 26: (Esquema F)

10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,46-8,48 (m, 2H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,08-7,10 (m, 2H), 5,30-5,34 (m, 1H), 4,14-4,20 (m, 2H), 3,63-3,69 (m, 2H), 3,16-3,22 (m, 1H), 2,91-2,99 (m, 1H).



1-(2-Clorofenil)-2-(piridin-4-il)-N-(tiazolidin-2-iliden)etanamina, Compuesto 27: (Esquema F)

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,46-8,48 (m, 2H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,20-7,29 (m, 3H), 7,06-7,08 (m, 2H), 5,25-5,29 (m, 1H), 3,78-3,84 (m, 2H), 3,16-3,25 (m, 3H), 2,96-3,04 (m, 1H).

1-(2-Clorofenil)-N-(imidazolidin-2-iliden)-2-(piridin-4-il)etanamina, Compuesto 28 (Esquema F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,49-8,50 (m, 2H), 7,70-7,73 (m, 1H), 7,27-7,42 (m, 5H), 4,98 (br, 1H), 3,61 (br, 4H), 3,07-3,24 (m, 2H).



1-(2,3-Dimetilfenil)-N-(oxazolidin-2-iliden)-2-(piridin-4-il)etanamina, Compuesto 9 (Esquemas B y F)

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,36-8,38 (m, 2H), 7,21-7,29 (m, 4H), 6,88-6,98 (m, 2H), 5,11-5,16 (m, 1H), 4,23-4,29 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,56-3,62 (m, 2H), 3,12-3,18 (m, 1H), 2,93-3,01 (m, 1H).



1-(2-Metoxifenil)-2-(piridin-4-il)-N-(tiazolidin-2-iliden)etanamina, Compuesto 7 (Esquemas B y F)

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,35-8,37 (m, 2H), 7,21-7,28 (m, 4H), 6,87-6,97 (m, 2H), 5,27-5,32 (m, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,72-3,77 (m, 2H), 3,10-3,21 (m, 3H), 2,90-2,97 (m, 1H).

25 N-(Imidazolidin-2-iliden)-1-(2-metoxifenil)-2-(piridin-4-il)etanamina, Compuesto 10 (Esquemas B y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,40-8,42 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 4H), 6,93-7,04 (m, 2H), 5,00-5,05 (m, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,56 (s, 4H), 3,22-3,29 (m, 1H), 3,07-3,14 (m, 1H).



1-(2-Metoxifenil)-N-(oxazolidin-2-iliden)-2-(piridin-3-il)etanamina, Compuesto 13 (Esquemas B y F)

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,30-8,33 (m, 2H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,19-7,31 (m, 3H), 6,86-6,95 (m, 2H), 5,06-5,11 (m, 1H), 4,11-4,17 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,50-3,56 (m, 2H), 3,05-3,12 (m, 1H), 2,89-2,97 (m, 1H).



1-(2-Metoxifenil)-2-(piridin-3-il)-N-(tiazolidin-2-iliden)etanamina, Compuesto 11 (Esquemas B y F)

30  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,33-8,35 (m, 2H), 7,67-7,69 (m, 1H), 7,21-7,34 (m, 3H), 6,88-6,97 (m, 2H), 5,20-5,24 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,73-3,78 (m, 2H), 3,20-3,25 (m, 2H), 3,11-3,17 (m, 1H), 3,02-2,94 (m, 1H).

35 N-(Imidazolin-2-iliden)-1-(2-metoxifenil)-2-(piridin-3-il)etanamina, Compuesto 12 (Esquemas B y F)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,37-8,39 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 1H), 7,25-7,37 (m, 3H), 6,92-7,03 (m, 2H), 4,94-4,98 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,57 (s, 4H), 3,10-3,27 (m, 2H).

**Alivio del dolor crónico**

Un modelo según *Kim y Chang* 1992, *Pain* 150, p. 355-363 (modelo de *Chung*) para el dolor crónico (en particular neuropatía periférica) implica la ligadura quirúrgica de los nervios espinales L5 (y opcionalmente el L6) en un lado en animales experimentales. Las ratas que se recuperan de la cirugía ganaron peso y presentaron un nivel de actividad general similar al de las ratas normales. Sin embargo, estas ratas desarrollan anomalías en los pies, en las que la pata posterior está moderadamente hacia fuera y los dedos se mantienen unidos. De forma más importante, la pata posterior en el lado afectado por la cirugía parece volverse más sensible al dolor de estímulos mecánicos con bajo umbral, tal como el que produce una sensación débil de tacto en un ser humano, en aproximadamente 1 semana después de la cirugía. Esta sensibilidad a tacto que normalmente no es doloroso se denomina "alodinia táctil" y dura al menos dos meses. La respuesta incluye levantar la pata posterior afectada para escapar del estímulo, lamer la pata y mantenerla en el aire durante muchos segundos. Ninguna de estas respuestas se observa normalmente en el grupo control.

Las ratas se anestesian antes de la cirugía. El sitio quirúrgico se afeita y prepara bien con betadine o Novocaína. La incisión se hace desde la vértebra torácica XIII hacia abajo hacia el sacro. El tejido muscular se separa de la vértebra espinal (lado izquierdo) en los niveles L4-S2. Se localiza la vértebra L6 y el proceso transversal se quita cuidadosamente con una pinza gubia pequeña 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 hace el mismo procedimiento en el lado derecho como un control, excepto que no se realiza ligadura de los nervios espinales.

Se confirma una hemostasis completa y las heridas se suturan. Se aplica una pequeña cantidad de pomada de antibiótico en el área incisa y la rata se transfiere a la jaula de plástico de recuperación bajo una lámpara de temperatura con calor regulado. En el día del experimento, al menos siete días después de la cirugía, se administran típicamente a seis ratas por grupo de ensayo los fármacos de ensayo por inyección intraperitoneal (i.p.) o sonda oral nasogástrica. Para la inyección i.p., los compuestos se formulan en aproximadamente 10 a 50% DMSO y se proporcionan en un volumen de 1 ml/kg de peso corporal.

La alodinia táctil se mide antes de y 30 minutos después de la administración de los fármacos usando filamentos de von Frey que son una serie de filamentos finos con diferencias crecientes en la rigidez. Las ratas se ponen en una jaula de plástico con un fondo de tela metálica y se deja que se aclimaten durante aproximadamente 30 minutos. Los filamentos de von Frey se aplican perpendicularmente a través de la tela en la región plantar media de la pata posterior de las ratas con una fuerza suficiente para causar un ligero plegamiento y se mantiene durante 6-8 segundos. La fuerza aplicada se ha calculado para estar en el intervalo de 0,41 a 15,1 gramos. Si la pata se retira bruscamente, se considera una respuesta positiva. Un animal normal no responderá al estímulo en este intervalo, pero una pata ligada quirúrgicamente será retirada en respuesta a un filamento de 1-2 gramos. El umbral de 50% de retirada de la pata se determina usando el método de Dixon, W.J., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 20: 441-462 (1980). El umbral post-fármaco se compara con el umbral pre-fármaco y se calcula el porcentaje de reversión de la sensibilidad táctil tomando como base un umbral normal de 15,1 gramos. Los resultados se expresan en porcentaje (%) de MPE, en el que el valor MPE refleja el porcentaje de reversión del umbral de dolor al de un animal normal (100%).

Tabla 3 

Actividad de los compuestos de la invención en el modelo de Chung de dolor neuropático

(% de Reversión del Dolor  $\pm$  SEM)

Dosis a través de ruta i.p. de administración del Compuesto 21

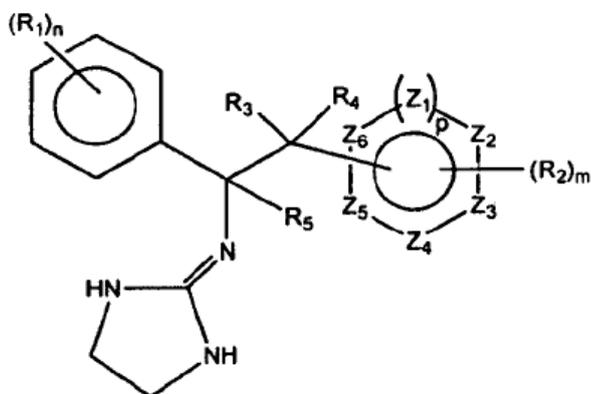
Dosis i.p.	30 min	60 min
0,10 mg	27 $\pm$ 5%	~10
0,30 mg	60,1 $\pm$ 12,8%	21,5 $\pm$ 6,1%
1.0 mg	95,9 $\pm$ 4,1%	77,0 $\pm$ 7,6%

Dosis y ruta de administración del compuesto 21

Los resultados mostrados en la Tabla 3 (también mostrados gráficamente en la Figura 1) ilustran que estos compuestos de la invención alivian significativamente el dolor alodínico y tomando como base este ensayo y/o la capacidad de los compuestos para activar los receptores adrenérgicos  $\alpha_{2B}$  y/o  $\alpha_{2C}$  preferentemente sobre los receptores adrenérgicos  $\alpha_{2A}$ , se espera que los compuestos sean útiles como analgésicos para aliviar la alodinia y dolor crónico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura:



en la que:

5  $Z_1$ - $Z_6$  son cada uno independientemente C, N, O, o S, con la condición de que al menos uno de  $Z_1$ - $Z_6$  es N;

$n$  y  $m$  son cada uno independientemente 1 a 5;

$p$  es 0 ó 1;

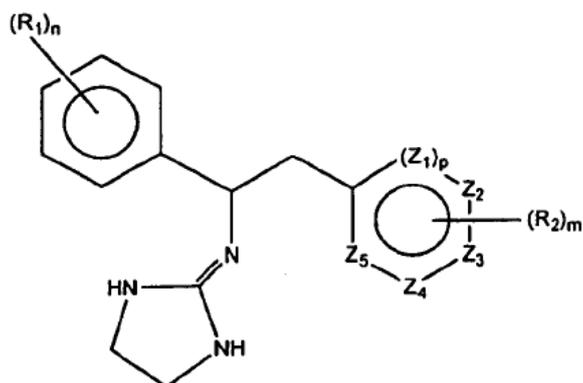
10 cada  $R_1$  y  $R_2$  es independientemente H, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , alquenido  $C_2$ - $C_6$ , alquinilo  $C_2$ - $C_6$ , haluro, hidroxilo, alcoxi, trifluorometilo  $-N(R_6)_2$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2R_6$  o  $-CH_2OH$ ; o cuando  $n$  es 2, cada  $R_1$  tomado conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forma un arilo fusionado, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico o anillo heterocíclico sustituido;

$R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  son cada uno independientemente H o alquilo  $C_1$ - $C_6$ ; o sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $p$  es 1.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R_1$  es H, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , cloro, flúor, trifluorometilo o metoxi.

15 4. Un compuesto que tiene la estructura



en la que:

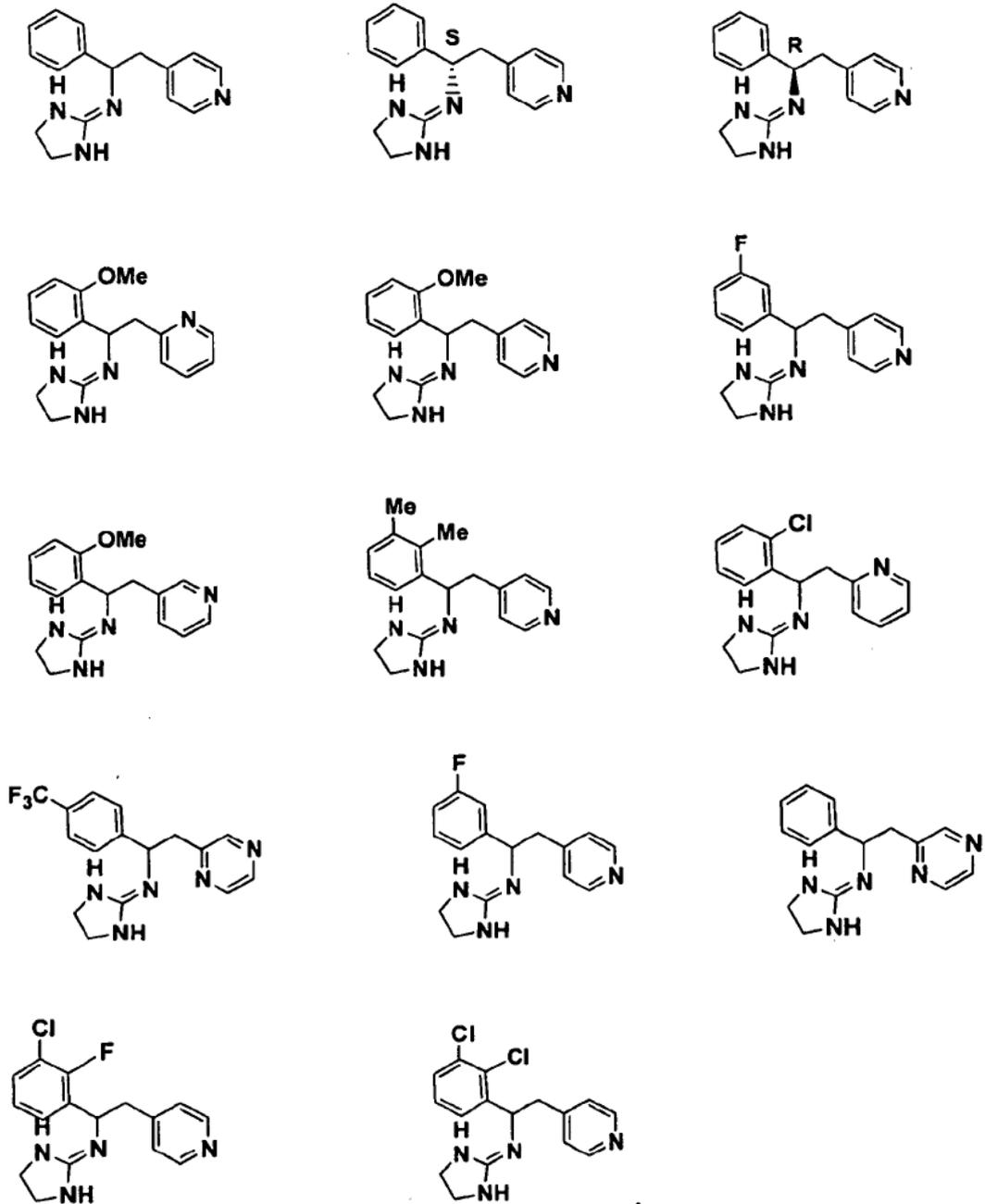
$Z_1$ - $Z_5$  son cada uno independientemente C, N, O, o S, con la condición de que al menos uno de  $Z_1$ - $Z_5$  es N;

$n$  y  $m$  son cada uno independientemente 1 a 5;

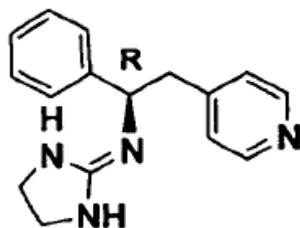
20  $p$  es 0 ó 1;

cada  $R_1$  y  $R_2$  es independientemente H, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , haluro, hidroxilo, alcoxi o trifluorometilo; o sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

5. El compuesto de la reivindicación 4 que tiene la estructura:



5 6. El compuesto de la reivindicación 4 que tiene la estructura:



7. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 1 en un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 1, o cualquier combinación de éste, o sales, hidratos, solvatos, formas cristalinas, tautómeros, enantiómeros y diastereómeros de éste farmacéuticamente aceptables.
- 5
9. La composición según la reivindicación 8 para uso en el tratamiento de un trastorno asociado con la modulación selectiva de subtipo de los receptores adrenérgicos alfa 2B y alfa 2C.
10. La composición para uso según la reivindicación 9, en la que el trastorno es glaucoma, presión intraocular elevada, neuropatías isquémicas, neuropatía óptica, dolor, dolor visceral, dolor corneal, dolor de cabeza, migraña, dolor por cáncer, dolor de espalda, dolor por síndrome del intestino irritable, dolor muscular y dolor asociado con neuropatía diabética, el tratamiento de retinopatía diabética, otras afecciones degenerativas retinianas, ictus, déficits cognitivos, afecciones neuropsiquiátricas, dependencia y adicción a drogas, síntomas de abstinencia, trastornos obsesivos-compulsivos, obesidad, resistencia a insulina, afecciones relacionadas con el estrés, diarrea, diuresis, congestión nasal, espasticidad, trastorno de déficit de atención, psicosis, ansiedad, depresión, enfermedad autoinmune, enfermedad de Crohn, gastritis, ALS de Alzheimer y Parkinson.
- 10
- 15
11. La composición para uso según la reivindicación 10, en la que el trastorno se selecciona del grupo que consiste en dolor crónico, dolor neuropático, dolor visceral, dolor visceral causado por cáncer o tratamiento del cáncer, glaucoma y presión intraocular elevada.
12. La composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en la que la composición farmacéutica se administra oralmente.
- 20
13. La composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en la que la composición farmacéutica se administra transdérmicamente.

Figura 1

