

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 495 099**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 207/22 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2009 E 09775436 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 2370430**

54 Título: **Compuestos de N-(1-fenil-2-ariletil)-4,5-dihidro-3H-pirrol-2-amina como moduladores selectivos de subtipo de los adrenoceptores $\alpha 2B$ o $\alpha 2C$**

30 Prioridad:

08.12.2008 US 120631 P

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

16.09.2014

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**CHOW, KEN;
TAKEUCHI, JANET A.;
LI, LING;
HEIDELBAUGH, TODD M.;
NGUYEN, PHONG X.;
CORPUZ, EVELYN G.;
FANG, WENKUI K.;
SINHA, SANTOSH C. y
GARST, MICHAEL E.**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 495 099 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

Compuestos de N-(1-fenil-2-ariletil)-4,5-dihidro-3H-pirrol-2-amina como moduladores selectivos de subtipo de los adrenoceptores α_2B o α_2B y α_2C .

5

Campo de la invención

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de N-(1-fenil-2-ariletil)-4,5-dihidro-2H-pirrol-5-amina. Estos compuestos son moduladores selectivos del subtipo de los adrenoceptores α_2B o α_2C y son útiles en el tratamiento de enfermedades que incluyen, pero no se limitan a dolor crónico, dolor visceral, dolor corneal, dolor neuropático, glaucoma, neuropatías isquémicas, y otras enfermedades neurodegenerativas.

10

Descripción de la técnica relacionada

15

Los receptores adrenérgicos humanos son proteínas de membrana integral que se han clasificado en dos amplias clases, los receptores α y β adrenérgicos. Ambos tipos median la acción del sistema nervioso simpático periférico tras la unión de las catecolaminas, norepinefrina y epinefrina.

20

La norepinefrina se produce en las terminaciones nerviosas adrenérgicas, mientras que la epinefrina está producida por la médula adrenal. La afinidad de unión de los receptores adrenérgicos por estos compuestos constituye un fundamento para la clasificación: los receptores α tienden a unirse a la norepinefrina más fuertemente que la epinefrina y mucho más fuertemente que el compuesto sintético isoproterenol. La afinidad de unión preferida de estas hormonas es la contraria para los receptores β . En muchos tejidos, las respuestas funcionales, tales como la

25

contracción del músculo liso inducida por la activación del receptor α son opuestas a las respuestas inducidas por la unión al receptor beta. Posteriormente, la distinción funcional entre los receptores α y β fue resaltada y refinada además mediante la caracterización farmacológica de estos receptores a partir de diversas fuentes animales y tisulares. Como resultado, los receptores α y β adrenérgicos se subdividieron adicionalmente en los subtipos α_1 , α_2 , β_1 , y β_2 . Se han reconocido diferencias funcionales entre los receptores α_1 y α_2 , y se han desarrollado compuestos que presentan unión selectiva entre estos dos subtipos. De esta manera, en la solicitud de patente internacional publicada WO 92/0073, se ha notificado la capacidad selectiva del enantiómero R-(+) de la terazosina para unirse selectivamente a receptores adrenérgicos del subtipo α_1 . La selectividad α_1/α_2 de este compuesto se ha descrito como significativa porque se considera que la estimulación agonista de α_2 inhibe la secreción de epinefrina y norepinefrina, mientras que se considera que el antagonismo del receptor α_2 aumenta la secreción de estas hormonas. De esta manera, se considera que el uso de bloqueantes α -adrenérgicos no selectivos, tales como fenoxibenzamina y fentolamina, está limitado por su inducción del receptor α_2 adrenérgico mediada por la concentración aumentada de catecolamina en plasma y las secuelas fisiológicas consiguientes (aumento de la frecuencia cardiaca y de la contracción del músculo liso).

30

35

40

Para consultar los antecedentes generales sobre los receptores α -adrenérgico, se recomienda consultar Robert R. Ruffolo, Jr., α -Adrenoceptors: Molecular Biology, Biochemistry and Pharmacology, (Progress in Basic and Clinical Pharmacology series, Karger, 1991) donde se analiza la base de la subclasificación α_1/α_2 , la biología molecular, la transducción de la señal, las relaciones de estructura-actividad de los agonistas, las funciones del receptor, y las aplicaciones terapéuticas de los compuestos que presentan afinidad por los receptores α -adrenérgicos.

45

La clonación, secuenciación y expresión de los subtipos del receptor α derivados de tejidos animales ha llevado a la subclasificación de los adrenoceptores α_1 en los subtipos α_{1A} , α_{1B} , y α_{1D} . De forma similar, los adrenoceptores α_2 se han clasificado también en los subtipos de receptor α_{2A} , α_{2B} , y α_{2C} . Cada subtipo de receptor α_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 una indicación dada que un receptor α_2 pan-agonista (tal como el fármaco clonidina) o un pan-antagonista.

50

55

Entre otras indicaciones, tales como el tratamiento del glaucoma, hipertensión, disfunción sexual, y depresión, determinados compuestos que tienen actividad agonista del receptor α_2 adrenérgico son analgésicos conocidos. Sin embargo, muchos compuestos que tienen dicha actividad no proporcionan la actividad y especificidad deseables cuando se tratan trastornos modulados por los adrenoceptores α_2 . Por ejemplo, se ha encontrado que muchos compuestos que son agentes eficaces en el tratamiento del dolor frecuentemente tienen efectos secundarios indeseables, tales como producir hipotensión y sedación a dosis sistémicamente eficaces. Se necesitan nuevos fármacos que proporcionen alivio del dolor sin producir estos efectos secundarios indeseables. Adicionalmente, se necesitan agentes que presenten actividad contra el dolor particularmente el dolor crónico, tal como dolor neuropático y visceral crónicos

60

65

Otros documentos de la técnica anterior incluyen:

El documento EP 0 370 320 A1 que describe agentes antiprotozoarios convencionales junto con un derivado de lactamimida que son composiciones farmacéuticas que se han notificado como eficaces para el tratamiento de una infección protozoaria resistente a fármacos, particularmente, infección por malaria resistente a fármacos en seres humanos; este documento describe compuestos donde Ar es un grupo fenilo (véase la fórmula de la presente reivindicación 1);

El documento WO 2008/115141 A que describe derivados de 4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-amina y su uso en el tratamiento de trastornos respiratorios, cardiovasculares, neurológicos o gastrointestinales;

El documento WO 2008/123821 A1 que describe derivados de 4,5-1H-imidazol-2-amina para su uso en el tratamiento de trastornos respiratorios, cardiovasculares, neurológicos o gastrointestinales;

El documento US 3900565 A describe composiciones farmacéuticas con propiedades hipoglicémicas y diuréticas que contienen derivados de bencihidrilactamimida como principio activo.

El documento US 3963701 A describe derivados de bencihidril lactamimida que se han notificado como útiles como agentes diuréticos y anticoagulantes.

El documento FR 2265373 A1 que describe numerosas piridialquilamidinas que se han notificado como útiles como agentes antidiabéticos.

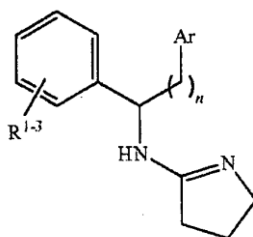
Es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos que tienen selectividad para los subtipos de adrenoreceptores α_2 , por ejemplo, los subtipos de receptores α adrenérgicos 2B y/o 2C.

Otros objetos de la presente invención serán evidentes a partir de una lectura de la presente memoria descriptiva.

Sumario de la invención

La presente invención, tal como se define por las reivindicaciones, proporciona compuestos que son compuestos de N-(1-fenil-2-ariletil)-4,5-dihidro-2H-pirrol-5-amina. Estos compuestos son moduladores selectivos de subtipo de los adrenoreceptores alfa2B o alfa2B y alfa2C y son útiles en el tratamiento de enfermedades que incluyen, pero no se limitan a dolor crónico, dolor visceral, dolor corneal, dolor neuropático, glaucoma, neuropatías isquémicas y otros trastornos neurodegenerativos. Más particularmente, estos compuestos son 3,4-dihidro-2H-pirrol-5-aminas N-sustituidas que tienen selectividad para los receptores adrenérgicos alfa 2B o alfa 2B y alfa 2C.

La presente invención proporciona un modulador selectivo de subtipo de los adrenoreceptores alfa2B o alfa2B y alfa2C representados por la siguiente fórmula, para su uso en un método de tratamiento del dolor crónico, dolor visceral, dolor corneal, dolor neuropático, glaucoma, neuropatías isquémicas y otras enfermedades neurodegenerativas:

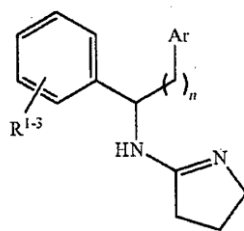


donde R se selecciona entre el grupo que consiste en H, fluoro, cloro, y metilo;

Ar es un grupo arilo seleccionado entre benceno y piridina, donde dicho grupo arilo puede unirse al resto anterior en cualquier posición y donde dicho grupo arilo puede estar no sustituido o puede estar sustituido con cualquier grupo funcional seleccionado entre los grupos alquilo C1-7, alqueno C2-7, alquino C2-7, alquilo C1-7, hidroxilo, halógeno, nitro, nitrilo, trifluorometilo, amino, tiol y carboxi; y

n es un entero de entre 1 a 5.

La presente invención se dirige también a compuestos que se representan por la fórmula:



donde R se selecciona entre el grupo que consiste en H, fluoro, cloro, y metilo;

5 Ar es un grupo arilo seleccionado entre el grupo que consiste en grupos piridina, donde dicho grupo arilo puede unirse al resto anterior en cualquier posición y donde dicho grupo arilo puede estar no sustituido o puede estar sustituido con cualquier grupo seleccionado entre grupos alquilo C1-7, alqueno C2-7, alquino C2-7, alquilo C1-7, hidroxilo, halógeno, nitro, nitrilo, trifluorometilo, amino, tiol y carboxi; y

10 n es un entero de entre 1 a 5.

Descripción detallada de la invención

15 A no ser que se indique otra cosa, los siguientes términos que se usan a lo largo de esta memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

“Me” se refiere a metilo.

20 “Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres y que se obtienen por reacción con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico y similares.

25 “Alquilo” se refiere a hidrocarburos alifáticos saturados lineales o ramificados que tienen de 1 a 7 átomos de carbono, de forma más preferente de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo y similares.

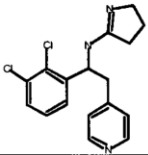
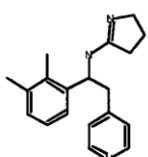
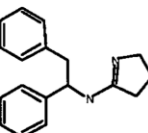
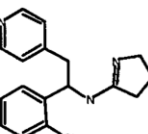
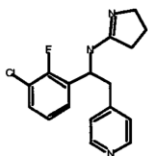
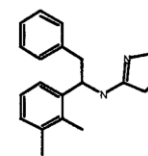
30 “Alqueno” se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, de forma más preferente 2 a 4 átomos de carbono.

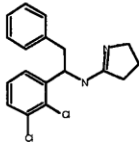
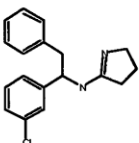
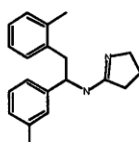
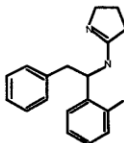
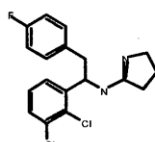
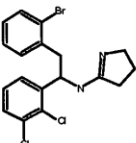
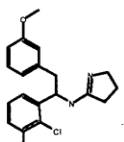
“Alquino” se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, de forma más preferente 2 a 4 átomos de carbono.

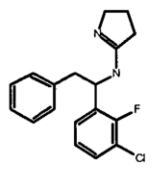
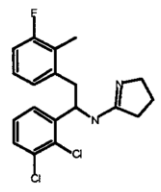
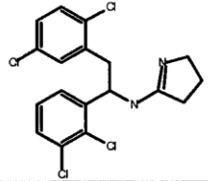
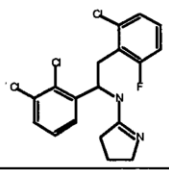
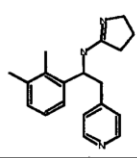
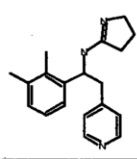
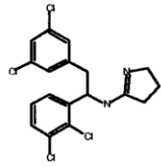
35 “Alcoxi” se refiere a un grupo “O-alquilo”.

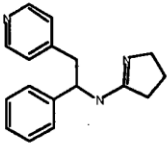
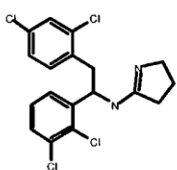
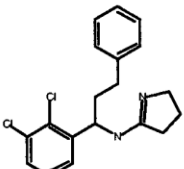
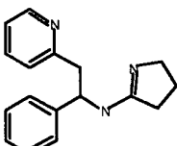
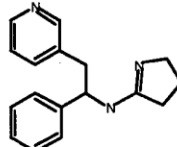
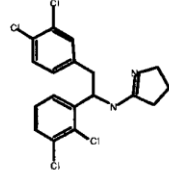
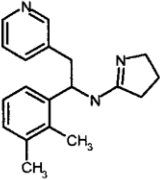
También, alternativamente, el sustituyente del resto fenilo, tal como se muestra a continuación, se refiere a un sustituyente o, m o p, o un sustituyente 2, 3 o 4, respectivamente. (Obviamente, el sustituyente 5 es también un sustituyente m y el sustituyente 6 es un sustituyente o).

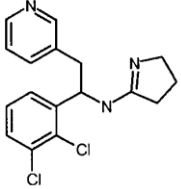
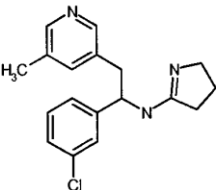
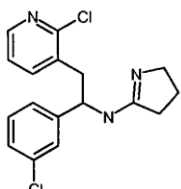
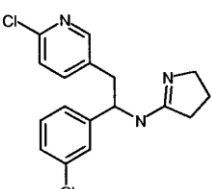
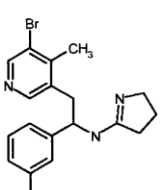
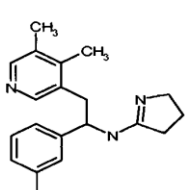
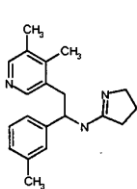
40 Los compuestos preferidos de la presente invención son

Compuesto	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	

7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

14	
15	
16	
17	
18 (enantiómero único)	
19 (enantiómero único)	
20	

21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	

28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	

5 Se han sintetizado y ensayado nuevos compuestos que tienen esta estructura general para establecer su actividad alfa adrenérgica utilizando el ensayo de la tecnología de selección y amplificación del receptor (RSAT) (Messier y col., 1995, Pharmacol. Toxicol. **76** pp. 308-311). Las células que expresan cada uno de los receptores alfa-2 adrenérgicos se incubaron solas con los diversos compuestos y se midió la respuesta al crecimiento mediada por el receptor. La actividad de los compuestos se describe como su CE50 y eficacia relativa en comparación con el

ES 2 495 099 T3

agonista completo normalizado. En la Tabla 1, a continuación, se notifican los resultados.

Tabla 1

5 Datos biológicos: CE50 y actividad intrínseca (NA = no activo)

Compuesto	RSAT CE50 (nM) / (Eficacia relativa)		
	α 2A	α 2B	α 2C
1	NA	8,9 (1,25)	48,4 (0,59)
2	NA	8,7 (1,04)	84,8 (0,37)
3	NA	21,3 (0,63)	14,1 (0,36)
4	NA	38,4 (0,57)	10,3 (0,56)
5	NA	10,8 (0,94)	NA
6	NA	2,9 (0,72)	NA
7	NA	6,6 (0,88)	NA
8	NA	11,6 (0,71)	NA
9	NA	3,2 (0,62)	2,8 (0,30)
10	NA	12,0 (0,51)	13,3 (0,37)
11	NA	8,0 (0,80)	NA
12	NA	8,7 (0,96)	NA
13	NA	4,0 (0,97)	12,9 (0,36)
14	NA	8,6 (0,96)	6,3 (0,36)
15	NA	12,8 (0,70)	NA
16	NA	10,5 (1,04)	12,5 (0,35)
17	NA	19,5 (0,73)	NA
18	NA	3,1 (0,93)	19,6 (0,43)
19	NA	210,4 (0,58)	NA
20	NA	2,2 (1,18)	17,1 (0,46)
21	NA	59,2 (0,81)	39,6 (0,34)
22	NA	7,1 (1,03)	NA
23	NA	57,0 (0,69)	NA
24	NA	214,3 (0,44)	NA
25	NA	81,7 (0,74)	NA
26	NA	8,6 (0,93)	NA
27	NA	Potente (1,04)	NA

Compuesto	RSAT CE50 (nM) / (Eficacia relativa)		
	α 2A	α 2B	α 2C
28	NA	Potente (1,19)	NA
29	293 (0,31)	Potente (1,1)	29,8 (0,36)
30	NA	Potente (1,09)	NA
31	NA	67,2 (0,84)	NA
32	NA	11,2 (0,92)	NA
33	NA	19,9 (0,91)	NA
34	NA	5,1 (0,85)	NA

Como se puede determinar a partir de la Tabla 1, los compuestos preferidos de la presente invención son como sigue:

5 R se selecciona entre el grupo que consiste en H, flúor, cloro y metilo.

Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, que puede estar no sustituido o sustituido, por ejemplo, disustituido, con uno o dos grupos halógeno, flúor, cloro, o bromo y/o un alquilo inferior, por ejemplo, metilo, y/o un alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi y piridilo, que puede estar no sustituido o sustituido, por ejemplo, disustituido con uno o dos grupos alquilo inferior, por ejemplo, grupos metilo, y/o halógenos, por ejemplo, cloro o bromo.

15 Para los compuestos de la presente invención, donde existe selectividad para el subtipo 2B de receptor adrenérgico y la ausencia de cualquier actividad del subtipo 2C de receptor adrenérgico, R es preferentemente H o mono o dicloro o mono o dimetilo o flúor, cloro y el arilo, es decir, Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, que puede estar no sustituido o sustituido, por ejemplo, disustituido. Con uno o dos grupos halógeno, por ejemplo, flúor, cloro, o bromo y/o un grupo alquilo, por ejemplo metilo, y/o un alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, y piridilo, que puede estar no sustituido o sustituido, por ejemplo disustituido con uno o dos grupos alquilo inferior, por ejemplo, metilo, y un grupo halógeno, por ejemplo, bromo/ o un grupo halógeno, por ejemplo, cloro.

20 En los compuestos más activos de la presente invención, es decir, donde la actividad de la CE50 es menor de 5 nM y/o se designa como potente, R es preferentemente dimetilo o mono o dicloro y Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, que puede ser no sustituido o sustituido con dos grupos cloro o un grupo metilo o un grupo metoxi, y piridilo, que puede estar no sustituido o sustituido con metilo o cloro.

25 Los compuestos en la presente invención serán útiles para el tratamiento de mamíferos, incluyendo seres humanos, con un amplio intervalo de áreas terapéuticas, que incluyen, pero que no se limitan a hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, asma, depresiones, glaucoma, presión intraocular elevada, neuropatías isquémicas,

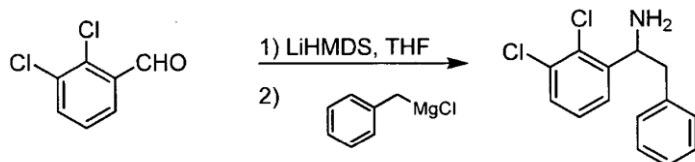
30 neuropatía óptica, dolor, dolor visceral, dolor corneal, dolor por dolor de cabeza, migraña, dolor por cáncer, dolor de espalda, dolor por síndrome del colon irritable, dolor muscular, dolor asociado con neuropatía diabética, el tratamiento de la retinopatía diabética, otras dolencias degenerativas de la retina, ictus, déficits cognitivos, dolencias neuropsiquiátricas,

35 farmacodependencia, síndromes de abstinencia, trastorno obsesivo compulsivo, obesidad, resistencia a la insulina, dolencias relacionadas con el estrés, diarrea, diuresis, congestiones nasales, espasticidad, trastorno por déficit de atención, psicosis, ansiedad, enfermedad autoinmune, enfermedad de Crohn, gastritis, Alzheimer, Parkinson, ELA, y otras enfermedades neurodegenerativas.

40 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como sigue:

Síntesis de las aminas

Esquema 1



5

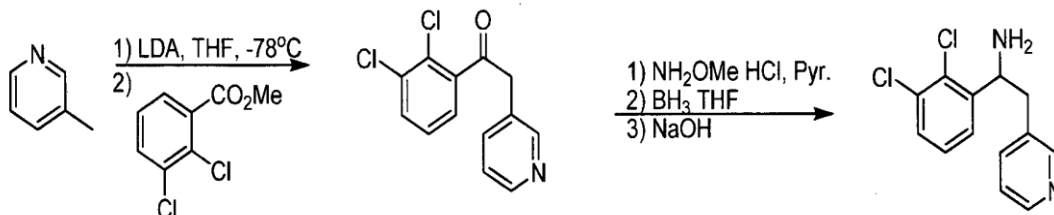
Procedimiento general 1

1-(2,3-diclorofenil)-2-feniletanamina -

10 A 2,3-diclorobenzaldehído (2,58 g, 19,2 mmol) en THF (5 ml) a 0°C se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1M en THF, 23 ml). Se retiró el baño de agua con hielo y la mezcla de reacción se agitó desde 0°C a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se añadió cloruro de bencilmagnesio (1M en THF, 23 ml). La mezcla de reacción se agitó desde 0°C a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación se inactivó con NH₄Cl (Sat), se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo combinado se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. Se añadió HCl (1,25M en metanol) al residuo anterior hasta un pH de 2 para formar la disolución de sal de amina. Se eliminó el metanol para dar el sólido amarillo. Al sólido se añadió diclorometano. La suspensión se filtró y se lavó con diclorometano para dar como resultado el sólido blanco como una sal de amina pura. La sal de amina se convirtió en la amina libre disolviendo el sólido blanco en metanol, se basificó con NaOH (1N) y se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo combinado se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró para producir 1-(3-cloro-2-metilfenil)-2-feniletanamina (3,26 g, 75%) como un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,57-2,65 (m, 1H), 3,11-3,17 (m, 1H), 4,68-4,72 (m, 1H), 2,20-7,35 (m, 6H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H).

25

Esquema 2



Procedimiento General 2

30 1-(2,3-diclorofenil)-2-(piridin-3-il) etanona -

35 A la diisopropil amida de sodio (20 ml, 1,5 M en ciclohexano, 30 mmol) en THF (50,0 ml) a -78°C se añadió una disolución de 3-picolina (2,79 g, 30 mmol) en THF (25,0 ml) gota a gota y se agitó a -78° C durante 0,5 horas. Se retiró el baño de hielo seco y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 1 hora. A continuación se enfrió la mezcla a 0° C y se añadió una disolución de metil 2,3-diclorobenzoato (6,15 g, 30 mmol) en THF (25,0 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (2x). La fase de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano al 70%) proporcionó 1-(2,3-diclorofenil)-2-(piridin-3-il) etanona (1,07 g, 13%) como un aceite de color marrón. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,24 (s, 2H), 7,24-7,32 (m, 3H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,62-7,66 (m, 1H), 8,48-8,49 (m, 1H), 8,53-8,55 (m, 2H).

45 1-(2,3-diclorofenil)-2-(piridin-3-il) etanamina -

45 A una disolución de 1-(2,3-diclorofenil)-2-(piridin-3-il) etanona (1,07 g 4,03 mmol) en piridina (10 ml) se añadió clorhidrato de metoxilamina (674 mg, 8,07 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 50° C durante una hora. La piridina se eliminó a vacío, y se añadió agua al residuo y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano al 50%) proporcionó una mezcla isómeros de oxima geométricos (820 mg, 69%) como un aceite de color marrón.

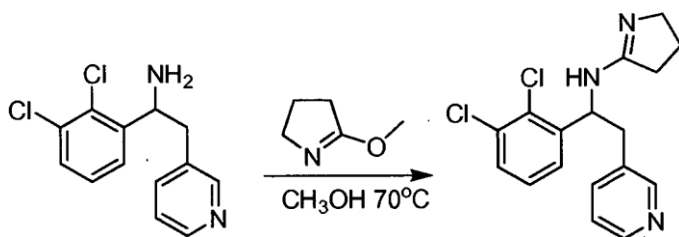
50 A una disolución de sin y anti-oxima (820 mg, 2,78 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se añadió un complejo de borano-THF (1 M, 11,1 ml). La disolución resultante se mantuvo a reflujo durante 3 horas, y se enfrió a

0° C. Se añadió cuidadosamente agua seguida por NaOH al 20%. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2x). La fase combinada de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) proporcionó 1-(2,3-diclorofenil)-2-(piridin-3-il) etanamina (632 mg, 85%) como un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃COCD₃) δ 2,75-2,83 (m, 1H), 2,99-3,06 (m, 1H), 4,64-4,68 (m, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,65-7,68 (m, 1H), 8,40-8,42 (m, 2H).

Síntesis de compuestos de N-(1,2-diariletil)-4,5-dihidro-2H-pirrol-5-amina:

Esquema 3



Procedimiento general 3

N-(1-(2,3-diclorofenil)-2-(piridin-3-il) etil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina (28) -

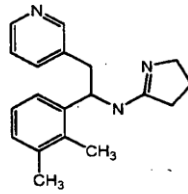
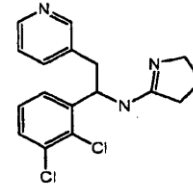
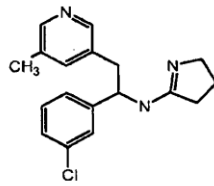
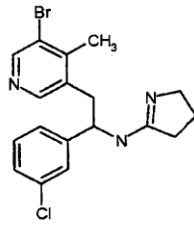
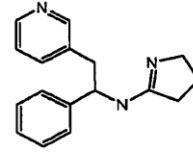
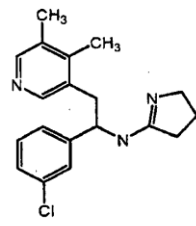
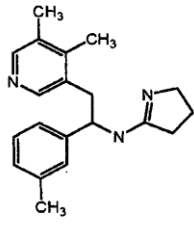
A la 1-(2,3-diclorofenil)-2-(piridin-3-il) etanamina (258 mg, 0,97 mmol) en metanol (5 ml) se añadió 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol (96 mg, 0,97 mmol) seguido por ácido acético (2 gotas). La mezcla se calentó a 70° C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se eliminó el metanol. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (NH₃ 7N al 5% en MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó la N-(1-(2,3-diclorofenil)-2-(piridin-3-il) etil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina (161 mg, 50%) como un sólido de color crema.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,79-1,90 (m, 2H), 2,41-2,49 (m, 2H), 2,87-2,94 (m, 1H), 3,14-3,21 (m, 1H), 3,34-3,41 (m, 2H), 5,28-5,33 (m, 1H), 7,30-7,47 (m, 4H), 7,77-7,81 (m, 1H), 8,36-8,42 (m, 1H), 8,43 (s, 1H).

Los compuestos 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 22, 23 y 26 se sintetizaron de acuerdo con el Procedimiento general 1 y 3.

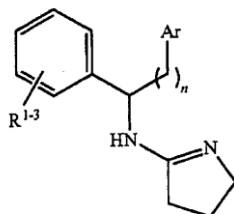
Los compuestos 1, 2, 4, 5, 18, 19, 21, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 y 34 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento general 2 y 3. Existen modificaciones en el Procedimiento general 2 para algunos compuestos en términos de tiempo y temperatura de reacción.

Aunque no se pretende que limiten el alcance de la presente invención en ningún modo, los siguientes compuestos son de particular interés.



REIVINDICACIONES

1. Un modulador selectivo del subtipo de los adrenoceptores alfa2B o alfa2B y alfa2C que se representa por la siguiente fórmula, para su uso en un método para tratar el dolor crónico, dolor visceral, dolor corneal, dolor neuropático, glaucoma, neuropatías isquémicas y otras enfermedades neurodegenerativas:



donde R se selecciona entre el grupo que consiste en H, flúor, cloro, y metilo;

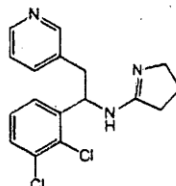
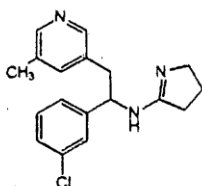
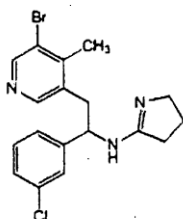
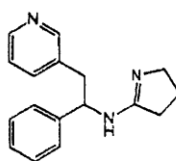
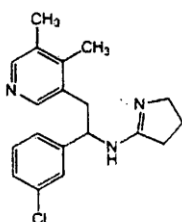
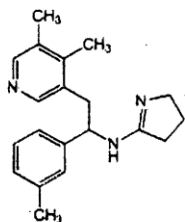
- Ar es un grupo arilo seleccionado entre benceno y piridina, donde dicho grupo arilo puede unirse al resto anterior en cualquier posición y donde dicho grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido con cualquier grupo funcional seleccionado entre grupos alquilo C1-7, alqueno C2-7, alquinilo C2-7, alquilo C1-7, hidroxilo, halógeno, nitro, nitrilo, trifluorometilo, amino, tiol y carboxi, y n es un entero de entre 1 a 5.

2. El modulador selectivo del subtipo para uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde Ar se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo, que puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos grupos halógeno seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro y bromo, y/o un grupo metilo o un grupo metoxi, y piridilo, que puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos grupos metilo, y un grupo bromo o un grupo cloro.

3. El modulador selectivo del subtipo para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, que tiene selectividad para el subtipo 2B del receptor adrenérgico y carece de cualquier actividad para el subtipo 2C del receptor adrenérgico, donde R es H o mono o dicloro o dimetilo o flúor, cloro y Ar se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo, que puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos grupos halógeno seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro y bromo y/o un metilo, y/o un metoxi, y piridilo, que puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos grupos metilo y un grupo bromo o uno cloro.

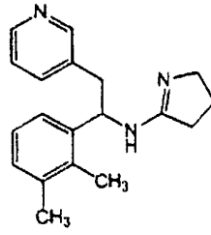
4. El modulador selectivo del subtipo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene actividad en el subtipo 2B del receptor adrenérgico, donde la actividad de CE50 es menor de 5 nM, donde R es dimetilo o mono o dicloro y Ar se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo, que pueden estar no sustituido o sustituido con dos grupos cloro o un grupo metilo; y piridilo, que puede estar no sustituido o sustituido con un grupo metilo o un grupo cloro.

5. el modulador selectivo del subtipo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:



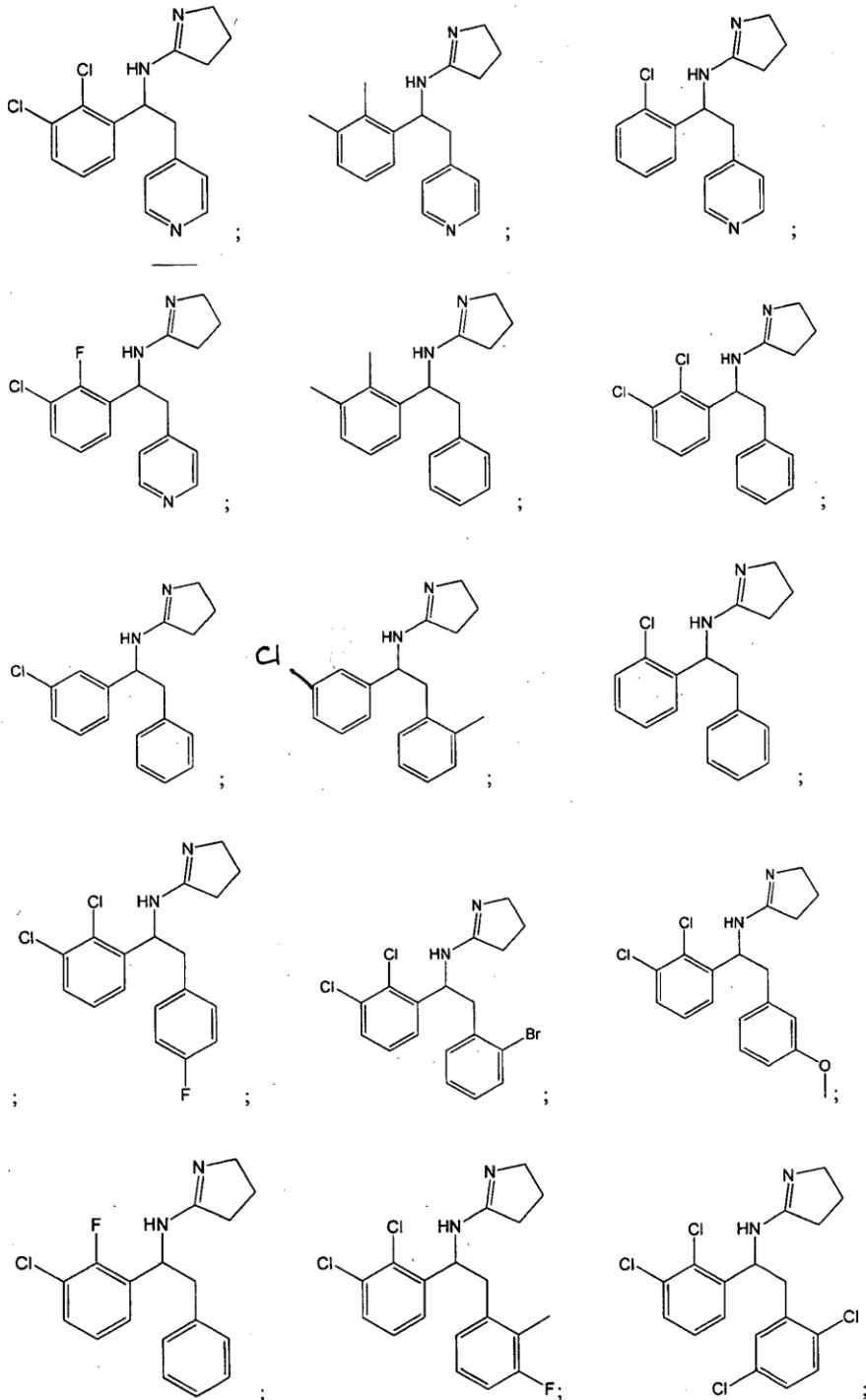
35

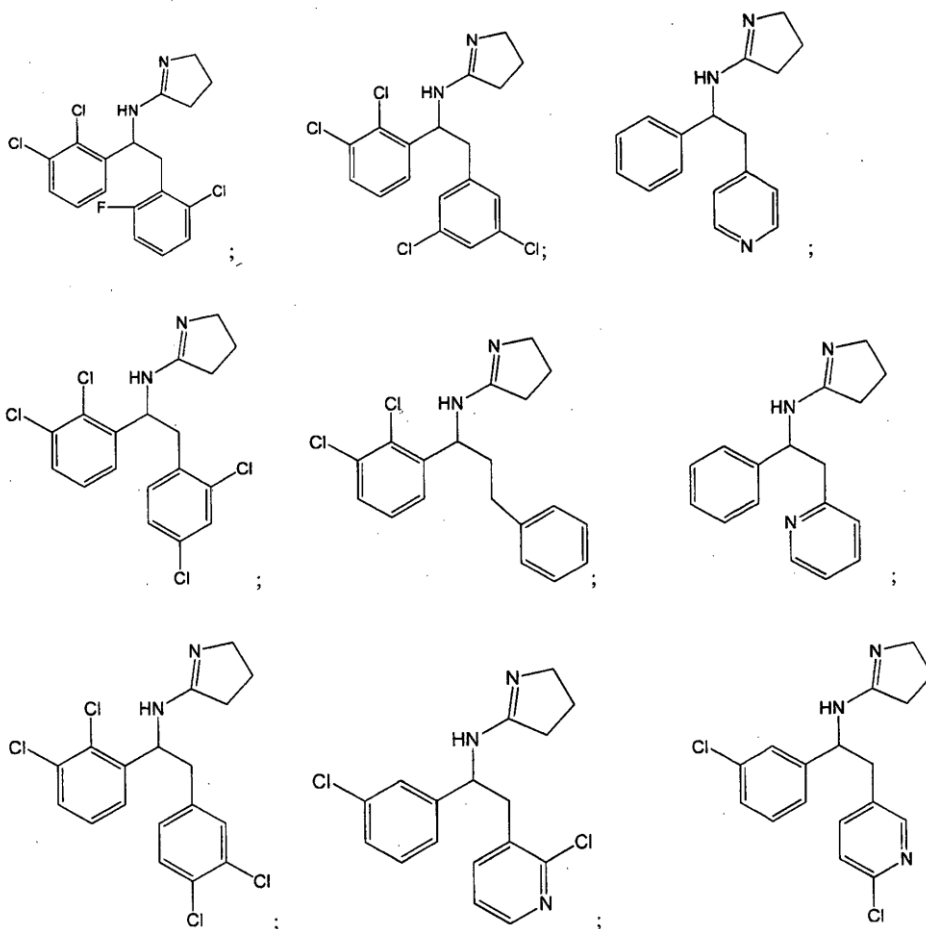
0



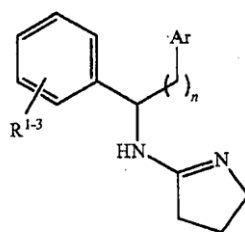
6. El modulador selectivo del subtipo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

5





7. Uso de un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula en la fabricación de un medicamento para tratar el dolor crónico, dolor visceral, dolor corneal, dolor neuropático, glaucoma, neuropatías isquémicas y otras enfermedades neurodegenerativas:

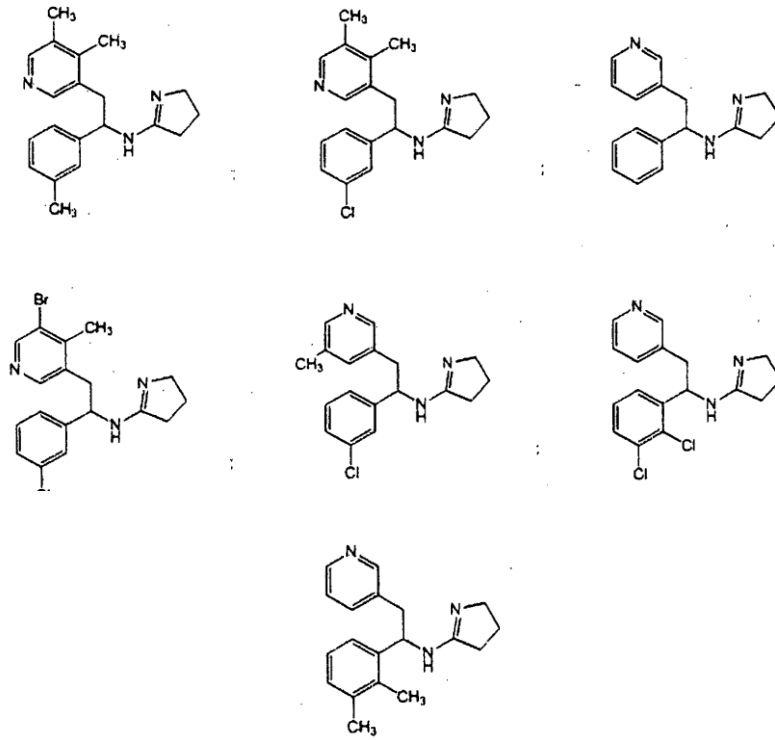


10 donde R se selecciona entre el grupo que consiste en H, flúor, cloro, y metilo;

Ar es un grupo arilo seleccionado entre benceno y piridina, donde dicho grupo arilo se puede unir al resto anterior en cualquier posición y donde dicho grupo arilo puede estar no sustituido o puede estar sustituido con cualquier grupo funcional seleccionado entre grupos alquilo C1-7, alqueno C2-7, alquino C2-7, alquilo C1-7, hidroxilo, halógeno, nitro, nitrilo, trifluorometilo, amino, tiol y carboxi;

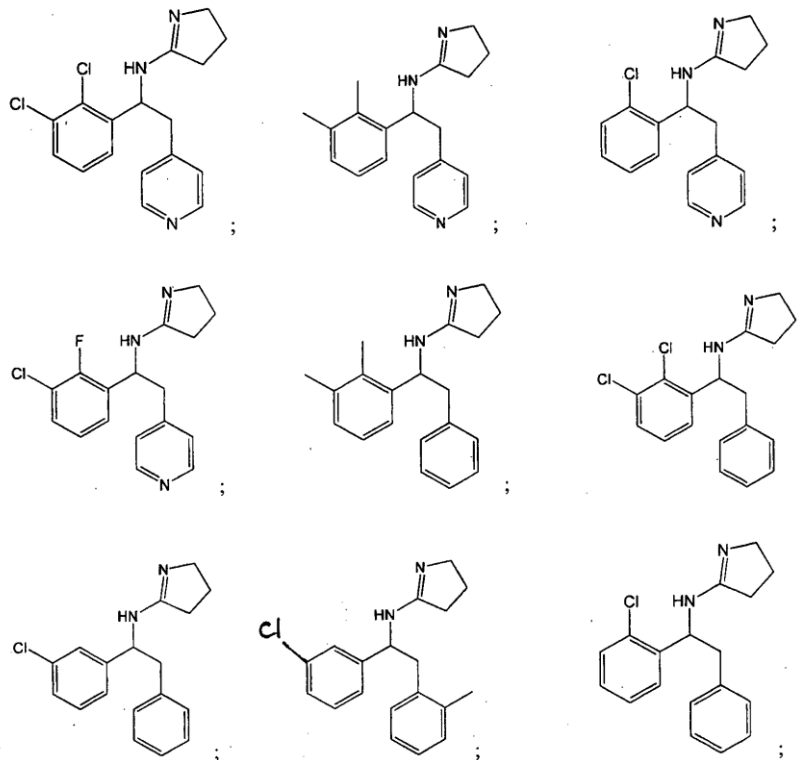
15 n es un entero de entre 1 a 5.

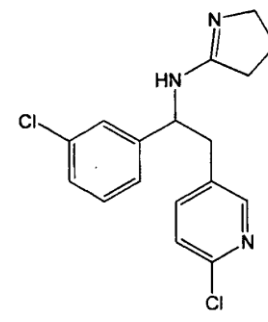
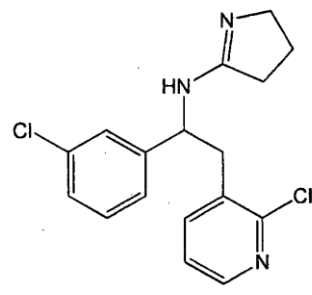
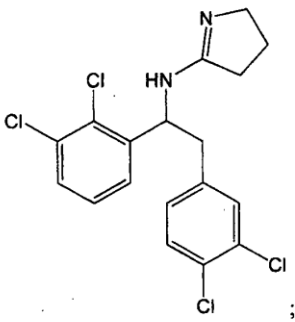
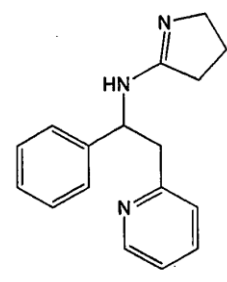
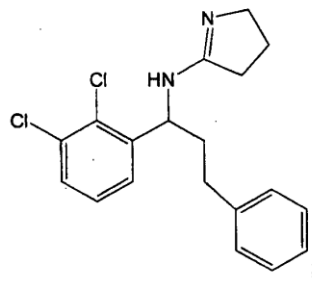
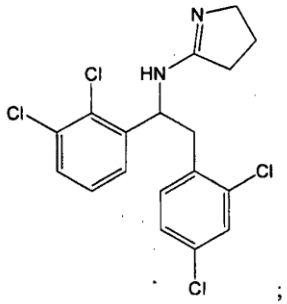
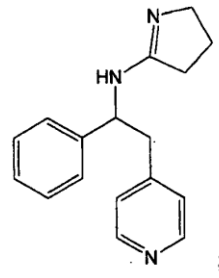
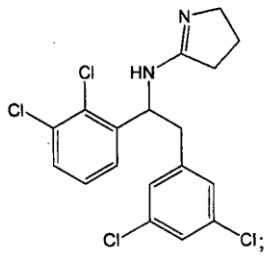
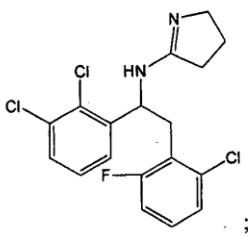
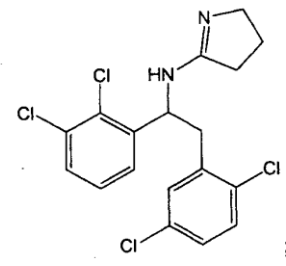
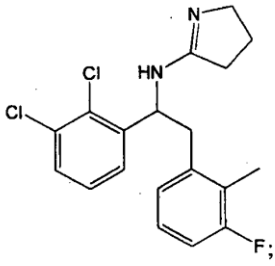
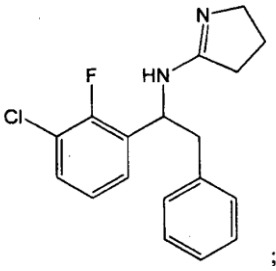
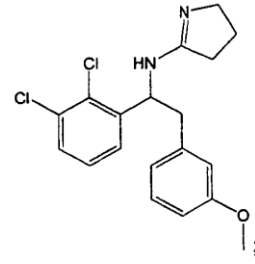
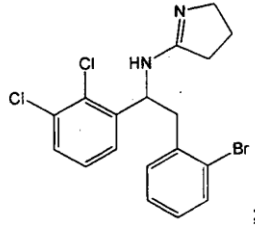
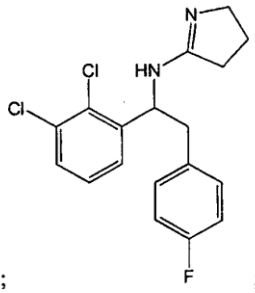
8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:



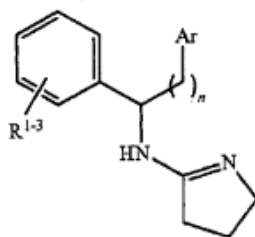
O

5 9. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:





10. Un modulador selectivo del subtipo de los adrenoceptores alfa2B o alfa2B y alfa2C, representado por la fórmula:



5 donde R se selecciona entre el grupo que consiste en H, flúor, cloro, y metilo;

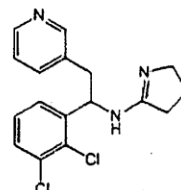
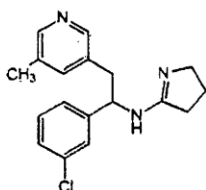
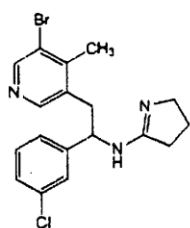
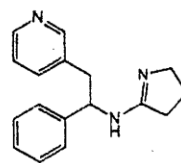
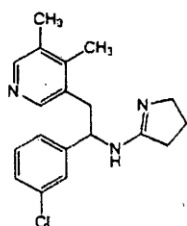
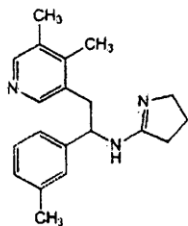
Ar es un grupo arilo seleccionado entre el grupo que consiste en grupos piridina, donde dicho grupo arilo se puede unir al resto anterior en cualquier posición y donde dicho grupo arilo puede estar no sustituido o puede estar sustituido con cualquier grupo seleccionado entre grupos alquilo C1-7, alqueno C2-7, alquino C2-7, alquilo C1-7, hidroxilo, halógeno, nitro, nitrilo, trifluorometilo, amino, tiol y carboxi; y

10 n es un entero de entre 1 a 5.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, donde Ar está sustituido con uno o dos grupos metilo, y un grupo bromo o un grupo cloro.

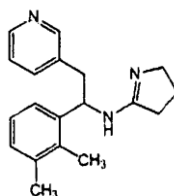
15 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, donde Ar está sustituido con un grupo metilo o un grupo cloro.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, seleccionado entre el grupo que consiste en:



20

o



14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 seleccionado entre el grupo que consiste en:

