

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 516 740**

51 Int. Cl.:

A01N 33/18	(2006.01)	C07D 217/04	(2006.01)
A01N 33/24	(2006.01)	C07D 211/14	(2006.01)
A61K 31/445	(2006.01)	C07D 295/088	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)	C07D 211/74	(2006.01)
C07D 215/06	(2006.01)		
C07D 277/04	(2006.01)		
C07D 209/12	(2006.01)		
C07D 265/36	(2006.01)		
C07D 205/04	(2006.01)		
C07D 243/08	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2009 E 09824133 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2498599**

54 Título: **Analgesico que se une a la filamina A**

30 Prioridad:

28.10.2009 US 607883
04.05.2009 US 435284
31.10.2008 US 263257

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.10.2014

73 Titular/es:

PAIN THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
7801 N Capital of Texas Highway, Suite 260
Austin TX 78731, US

72 Inventor/es:

BURNS BARBIER, LINDSAY;
WANG, HOAU-YAN;
LIN, NAN-HORNG y
BLASKO, ANDREI

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 516 740 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).

Analgesico que se une a la filamina A**Descripción**

5 CAMPO TÉCNICO

10 **[0001]** Esta invención contempla una composición y un método relacionado para proporcionar analgesia de larga duración y reducir la inflamación. Más particularmente, un compuesto, una composición y un método descritos que utilizan una molécula pequeña que se une a la filamina A, para reducir la inflamación y para mantener la señalización Gi / o mediante el receptor opioide mu, conocido por interactuar con la filamina A. Preferiblemente, el compuesto reduce la inflamación, mantiene la señalización de Gi / o por el receptor opioide mu y funciona también como agonista del receptor opioide mu. Más preferiblemente, el compuesto se une a la filamina A con afinidad picomolar y sub – picomolar.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 **[0002]** Aunque se conocen más por la actina citoplasmática reticular en andamios dinámicos para controlar la motilidad celular, las filaminas son grandes proteínas citoplasmáticas que se hallan cada vez más para regular la señalización celular mediante la interacción con más de 30 receptores diferentes y moléculas de señalización (Feng et al., 2004 Nat Cell Biol 6: 1034 - 1038; Stossel et al., 2001 Nature 2: 138 – 145), incluyendo el receptor opioide mu (MOR) (Onoprishvili et al., 2003 Mol Pharmacol 64: 1092 – 1100). Las filaminas se dimerizan en la última repetición carboxi – terminal próxima a las regiones transmembrana, permitiendo una estructura intracelular con forma de V fundamental para la función. Existen tres isoformas de mamíferos: filamina A (FLNA), B y C.

25 **[0003]** La FLNA controla la motilidad celular mediante el control del ciclo de polimerización y despolimerización de la actina, permitiendo que las células se muevan y migren. Como la despolimerización de la actina está vinculada a la respuesta inflamatoria, la unión a la FLNA suprime la inflamación reduciendo la polimerización de la actina y la motilidad celular. La concentración femtomolar de Naloxona y su isómero inactivo, conocido por unirse a la FLNA (Wang et al., 2008 PLoS One 3: e1554), ha demostrado reducir la respuesta inflamatoria microglial; es decir, factores proinflamatorios y especies reactivas del oxígeno de las células microgliales activadas con lipopolisacáridos (Liu et al., 2000 JPET 293: 607 – 617; Qin et al., 2005 FASEB J 19: 550 – 557). La respuesta inflamatoria glial ha sido implicada en el dolor neuropático (Hutchinson et al., 2008 Eur J Neurosci 28: 20 – 29) así como la neurotoxicidad de la enfermedad neurodegenerativa (Liu et al., 2003 JPET 304: 1 – 7).

35 **[0004]** Una segunda función de unión a FLNA es una regulación beneficiosa de la señalización del receptor opioide, es decir, un mantenimiento del acoplamiento a las proteínas Gi y Go. MOR se acopla preferentemente a las proteínas G sensibles a la toxina pertussis, Gi / o (inhibidor / otro), e inhibe la vía de la adenilato ciclasa / cAMP (Laugwitz et al., 1993 Neuron 10: 233 – 242; Connor et al., 1999 Clin Exp Pharmacol Physiol 26: 493 – 499). La analgesia es resultado de estas cascadas de señalización de la proteína G (Gi / o) inhibidora unida a MOR y las interacciones de los canales iónicos relacionadas que suprimen las actividades celulares por hiperpolarización.

40 **[0005]** Las respuestas de adaptación de los receptores opioides contribuyen al desarrollo de la tolerancia analgésica y dependencia física, y posiblemente también a los componentes de la adicción a opioides. Una respuesta adaptativa fundamental de MOR es un cambio en el acoplamiento de la proteína G a partir de sus proteínas Gi / o nativas en las proteínas Gs estimuladoras, dando como resultado efectos contrarios en la célula tras la activación, así como la tolerancia analgésica y dependencia física (Wang et al., 2005 Neuroscience 135: 247 – 261). La prevención de este cambio de acoplamiento de la proteína G por agentes que se unen a la filamina A (Wang et al., 2008 FLoS One 3: e1554), una proteína de andamiaje conocida por interactuar con MOR, puede aliviar las respuestas de adaptación no deseadas en la continua administración de opioides.

50 **[0006]** Un cambio crónico inducido por opioides en el acoplamiento de Gs por MOR puede provocar señalización excitatoria, mediante la activación de la adenilato ciclasa, en lugar de la señalización inhibitoria normal o la inhibición de la adenilato ciclasa (Crain et al., 1992 Brain Res 575: 13 – 24; Crain et al., 2000 Pain 84: 121 – 131; Gintzler et al., 2001 Mol Neurobiol 21:21–33; Wang et al., 2005 Neuroscience 135: 247 – 261). Este cambio en el acoplamiento de la proteína G de Gi / o a Gs (Wang et al., 2005 Neuroscience 135: 247 – 261; Chakrabarti et al., 2005 Mol Brain Res 135: 217 – 224) puede ser resultado de la eficiencia disminuida del acoplamiento a las proteínas G nativas, el índice normal de desensibilización (Sim et al., 1996 J Neurosci 16: 2684 –2692) y todavía se considera la razón de la tolerancia analgésica.

60 **[0007]** El cambio de acoplamiento crónico de la proteína G mediante MOR inducido por opioides se acompaña por la estimulación de la adenilato ciclasa II y IV mediante dímeros Gβγ asociados a MOR (Chakrabarti et al., 1998 Mol Pharmacol 54: 655 – 662; Wang et al., 2005 Neuroscience 135: 247 – 261). La interacción del dímero Gβγ con la adenilato ciclasa había sido propuesta previamente para ser el único cambio de señalización subyacente en los efectos excitatorios de los opiáceos (Gintzler et al., 2001 Mol Neurobiol 21: 21 – 33). Además, se ha demostrado que la Gβγ que interactúa con las adenilato ciclasas se origina a partir del acoplamiento de la proteína Gs a MOR y no a partir de las proteínas Gi / o nativas a MOR (Wang et al., 2006 J Neurobiol 66: 1302 – 1310).

[0008] Por tanto, MORs son normalmente receptores inhibidores acoplados a la proteína G que se acoplan a las proteínas Gi o Go para inhibir la adenilato ciclasa y disminuir la producción del segundo mensajero cAMP, así como para suprimir las actividades celulares a través de la hiperpolarización mediada por canales iónicos. La tolerancia y dependencia analgésica de opioides se asocia además con el cambio en el acoplamiento de la proteína G por MOR de Gi / o a Gs (Wang et al., 2005 Neuroscience 135: 247 – 261). Este cambio conlleva la activación de la adenilato ciclasa que presenta básicamente, efectos opuestos y estimulantes en las células.

[0009] El control de este cambio en el acoplamiento de la proteína G mediante MOR se debe a la proteína de andamiaje FLNA, y los compuestos que se unen a un segmento particular de FLNA con una alta afinidad, como naloxona (NLX) y naltrexona (NTX), pueden evitar este cambio (Wang et al, 2008 PLoS One 3: e1554) y la tolerancia y dependencia analgésica asociada (Wang et al., 2005 Neuroscience 135: 247 – 261). Este cambio en el acoplamiento de la proteína G también se produce de forma aguda, aunque transitoriamente, y está potencialmente vinculado a los efectos adictivos o de placer agudos de los fármacos opioides, en la activación de CREB como resultado del aumento de la acumulación de cAMP (Wang et al., 2009 PLoS ONE 4(1): e4282).

[0010] Se ha demostrado que la dosis ultra baja de NLX o NTX mejora la analgesia opioide, minimiza la tolerancia y la dependencia opioide (Crain et al., 1995 Proc Natl Acad Sci USA 92: 10540 – 10544; Powell et al. 2002. JPET 300: 588 – 596), así como atenúa las propiedades adictivas de los opioides (Leri et al., 2005 Pharmacol Biochem Behav 82: 252 – 262; Olmstead et al., 2005 Psychopharmacology 181: 576 – 581). Una dosis ultra baja del antagonista opioide era una cantidad inicialmente basada en estudios *in vitro* de neuronas nociceptivas del ganglio de la raíz dorsal y estudios *in vivo* de ratones. Desde hace tiempo, se ha planteado la hipótesis de que los antagonistas opioides de dosis ultra baja mejoran la analgesia y alivian la tolerancia / dependencia bloqueando la receptores opioides de señalización excitatoria que subyacen la tolerancia e hiperalgesia de opioides (Crain et al., 2000 Pain 84: 121 – 131). La investigación posterior ha demostrado que la atenuación de la tolerancia, dependencia analgésica a opioides, y las propiedades adictivas por dosis ultra bajas, definidas aquí, naloxona o naltrexona, se producen mediante la prevención del acoplamiento de Gs a MOR que es resultado de la administración crónica de opiáceos (Wang et al., 2005 Neuroscience 135: 247 – 261), y la prevención del acoplamiento de Gs a MOR es resultado de la unión de NLX o NTX a la filamina A en aproximadamente una afinidad picomolar de 4 (Wang et al, 2008 PLoS One 3: e1554).

[0011] Encontrado en todas las células cerebrales, CREB es un factor de transcripción implicado en la adicción, así como el aprendizaje y memoria y otros comportamientos adaptativos (o desadaptativos) dependientes de la experiencia (Carlezon et al., 2005 Trends Neurosci 28: 436 – 445). En general, CREB se inhibe por el tratamiento opioide agudo, un efecto que está completamente atenuado por el tratamiento crónico con opioides, y activado durante la abstinencia de opioides (Guitart et al., 1992 J Neurochem 58: 1168 – 1171). Sin embargo, un estudio de mapeo regional mostró que la abstinencia de opioides activa CREB en el locus cerúleo, en el núcleo accumbens y en la amígdala, pero inhibe la CREB en el área lateral tegmental ventral y en el núcleo dorsal del rafe (Shaw – Luthman et al., 2002 J Neurosci 22: 3663 – 3672).

[0012] En el estriado, la activación de CREB ha sido vista como una adaptación homeostática, atenuando los efectos placenteros agudos de los fármacos (Nestler, 2001 Am J Addict 10: 201 – 217; Nestler, 2004 Neuropharmacology 47: 24 – 32). Este punto de vista es apoyado por la sobreexpresión del núcleo accumbens de CREB o un mutante negativo dominante que reduce o aumenta respectivamente los efectos placenteros de los opioides en la prueba de preferencia de lugar condicionado (Barot et al., 2002 Proc Natl Acad Sci USA 99: 11435 – 11440). Contrario a este punto de vista, sin embargo, es el hallazgo que reduce el núcleo accumbens de CREB mediante el refuerzo antisentido de cocaína atenuado cuando se evaluó en la auto administración (Choi et al., 2006 Neuroscience 137: 373 – 383). Claramente, la activación de CREB está implicada en la adicción, aunque si contribuye directamente en los efectos placenteros agudos de fármacos o inicia una regulación homeostática de los mismos, parece menos clara.

[0013] El aumento producido varias veces en pS¹³³CREB descrito en Wang et al., 2009 PLoS ONE 4(1): e4282 de la siguiente dosis alta aguda de morfina, puede indicar la dependencia aguda en lugar de efectos placenteros agudos. Sin embargo, la naturaleza transitoria del acoplamiento de Gs a MOR correlacionado con esta activación de CREB sugiere lo contrario. De hecho, la correlación de pS¹³³CREB con el acoplamiento de Gs mediante MOR después de esta exposición a una elevada dosis aguda de morfina, así como los efectos del tratamiento similares en ambos, sugieren que este modo de señalización alternativo de MOR puede contribuir a efectos adictivos o placenteros agudos de opioides. Esta idea contraintuitiva puede explicar la aparente paradoja de que NTX de dosis ultra baja, mientras mejora los efectos analgésicos de los opioides, disminuye las propiedades placenteras o adictivas agudas de la morfina o la oxycodona, medida en los paradigmas de preferencia de lugar condicionado o de auto administración y de reinstalación.

[0014] Teniendo en cuenta que la tolerancia analgésica, la dependencia de opioides, y la adicción a opioides juntos como regulaciones adaptativas a la exposición continua de opioides, un tratamiento que previene la adaptación de la señalización de MORs de cambiar su pareja de la proteína G pueden atenuar lógicamente estas consecuencias de comportamiento aparentemente divergentes de la exposición crónica a opioides.

[0015] A pesar de que la NTX de dosis ultra baja bloquea la preferencia de lugar condicionado en oxycodona o

morfina (Olmstead et al., 2005 *Psychopharmacology* 181: 576 – 581), su auto administración conjunta solo reduce la potencia placentero de estos opioides pero no suprime totalmente la auto administración (Leri et al., 2005 *Pharmacol Biochem Behav* 82: 252 – 262). Es posible que un efecto estimulador directo en las neuronas VTA, en contraposición a la desinhibición propuesta en la inhibición de las interneuronas GABA (Spanagel et al., 1993 *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 2046 – 2050), pueda desarrollar algún papel en la recompensa opioide. Una mediación del acoplamiento de Gs a MOR de la recompensa, que aumenta con el incremento de la exposición al fármaco, es acorde con las teorías actuales de que la escalada del consumo de drogas significa que la drogodependencia no puede indicar una “tolerancia” en los efectos placenteros sino una sensibilización en los efectos placenteros (Zernig et al., 2007 *Pharmacology* 80: 65 – 119).

[0016] Los resultados citados en Wang et al., 2009 *PLoS ONE* 4(1): e 4282 demostraron que una dosis elevada aguda de morfina provoca un cambio inmediato pero transitorio en el acoplamiento de la proteína G por MOR de Go a Gs similar al cambio persistente causado por la morfina crónica. La NLX o NTX de dosis ultra baja impidió este cambio y atenuó el cambio crónico de acoplamiento inducido por morfina mediante MOR. La naturaleza transitoria de este acoplamiento agudo alterado sugiere que el receptor se recupera finalmente y se acopla a su proteína G nativa.

[0017] Con la exposición crónica de opioides, el receptor puede perder la capacidad para recuperarse y continuar con el acoplamiento a Gs, la activación de la vía de la adenilato ciclasa / cAMP, el aumento de la proteína quinasa A, y la fosforilación de CREB como un ejemplo de efector aguas abajo. CREB fosforilado persistentemente elevado puede dar forma a la expresión de genes de respuesta que incluyen a aquellos estrechamente relacionados con la adicción y tolerancia a fármacos. Es importante destacar que, el bloqueo equivalente del acoplamiento Gs y pS¹³³CREB por el sitio de unión pentapéptido de la naloxona (NLX) y naltrexona (NTX) en la FLNA esclarece el mecanismo de acción de NLX y NTX de dosis ultra baja en sus efectos variados.

[0018] Estos datos refuerzan aún más la regulación del acoplamiento de Gs a MOR por la FLNA y que la unión a la FLNA o la utilización de un señuelo péptido FLNA para MOR puede prevenir el acoplamiento alterado de MOR, atenuando de esta manera la tolerancia, dependencia y propiedades adictivas asociadas a los fármacos opioides.

[0019] Se ha demostrado que la combinación de antagonistas opioides de dosis ultra baja con agonistas opioides formulados juntos en un tratamiento alivia algunos de estos aspectos indeseables de la terapia con opioides (Burns, 2005 *Recent Developments in Pain Research* 115–136, ISBN: 81 – 308 – 0012 – 8). Este enfoque se muestra prometedor para la mejora en la eficacia analgésica, y los datos en animales sugieren una reducción potencial adictiva. La identificación de la diana celular de NLX o NTX de dosis ultra baja en su inhibición del acoplamiento de Gs mediante el receptor opioide mu como un segmento pentapéptido de filamina A (Wang et al., 2008 *PLoS ONE* 3(2): e1554) ha derivado al desarrollo de ensayos de cribado contra esta diana para crear una nueva generación de la terapéutica para el dolor que puede proporcionar analgesia de larga duración con una tolerancia, dependencia y propiedades adictivas mínimas. Es importante destacar que, la diana celular no opioide de NLX o NTX de dosis ultra baja, de FLNA, proporciona un potencial para el desarrollo de una combinación terapéutica en el que no se requiere un componente que sea una dosis ultra baja, o un nuevo analgésico de una única entidad.

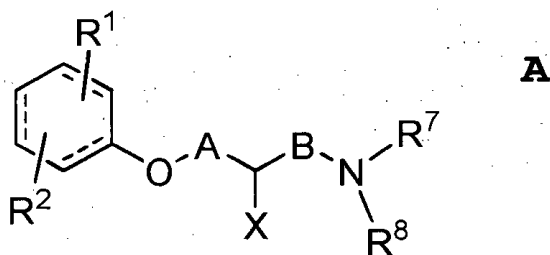
[0020] La presente invención identifica un componente que se une a la filamina A (FLNA; el sitio de unión de alta afinidad de naloxona [NLX] y naltrexona [NTX]), para reducir la motilidad celular y la inflamación así como para evitar que el cambio de acoplamiento de Gi / o a Gs mediante MOR y es similar a o más activo que DAMGO en la activación de MOR.

[0021] Zhang et al. (2003 *Tetrahedron Letters* 44: 2065 – 2068) describe una síntesis de análogos de β – hidroxiamina a partir de materiales de partida amina y epóxido. Se utilizaron en el procedimiento anhídrido isatoico fluoroso y *scavengers* de isocianato.

[0022] Toenjes et al. (documento WO 2004 / 071417 and 2005 *Antimicrob. Agents Chemother.* 49: 963 – 972) describe los análogos β – hidroxiamina que inhiben la transición de gemante a hifa de *Candida albicans* y su uso en terapias antifúngicas.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0023] La presente invención contempla un compuesto analgésico, una composición que contiene ese compuesto y un método para reducir el dolor en un mamífero huésped en necesidad del mismo mediante la administración de una composición que contiene dicho compuesto. Un compuesto contemplado corresponde en estructura a la Fórmula A o su sal farmacéuticamente aceptable.



5

10

15

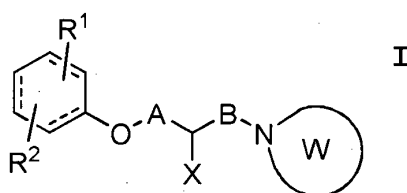
20

25

En un compuesto de Fórmula **A**, R^1 y R^2 son iguales o diferentes y son independientemente H, halógeno, hidrocarbilo $C_1 - C_{12}$, acilo $C_1 - C_6$, hidrocarbiloxi $C_1 - C_6$, CF_3 y NR^3R^4 , donde R^3 y R^4 son iguales o diferentes y son H, hidrocarbilo $C_1 - C_4$, acilo $C_1 - C_4$, hidrocarbilsulfonyl $C_1 - C_4$, o R^3 y R^4 junto con el nitrógeno representado forman un anillo de 5 - 7 miembros que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales que son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre. **A** y **B** son iguales o diferentes y son CH_2 , CDH o CD_2 . X es OH o NR^5R^6 , donde R^5 y R^6 son iguales o diferentes y son H, hidrocarbilo $C_1 - C_4$, acilo $C_1 - C_4$, hidrocarbilsulfonyl $C_1 - C_4$, o R^5 y R^6 junto con el nitrógeno representado forman un anillo de 5 - 7 miembros que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales que son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre. En NR^7R^8 , R^7 y R^8 junto con el nitrógeno representado forman una estructura de anillo **W**. **W** contiene de 4 a 14 átomos en la estructura de anillo que incluye el nitrógeno representado, y preferiblemente hasta 12 átomos. **W** contiene: a) 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales que son independientemente oxígeno, nitrógeno o azufre, y b) uno o más grupos sustituyentes unidos a uno o más átomos de anillos, en el que uno o más sustituyentes contienen un total de hasta 8 átomos, y preferiblemente hasta 6 átomos, seleccionados del grupo constituido por carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, y mezclas de los mismos. Una línea de puntos (- - -) representa un enlace doble opcional. Respecto al compuesto contemplado, R^1 y R^2 son diferentes a metilo e isopropilo, respectivamente, cuando **W** es dimetil - N - morfolinil y los enlaces dobles opcionales están ausentes.

30

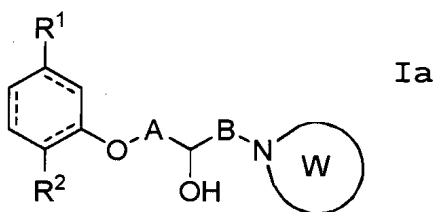
[0024] Un compuesto preferente de Fórmula **A** es un compuesto de Fórmula **I** donde **A**, **B**, **X**, **W** y R^1 y R^2 son tal y como se han definido anteriormente.



35

40

[0025] En una realización preferente, un compuesto contemplado corresponde en estructura a la Fórmula **Ia**



45

50

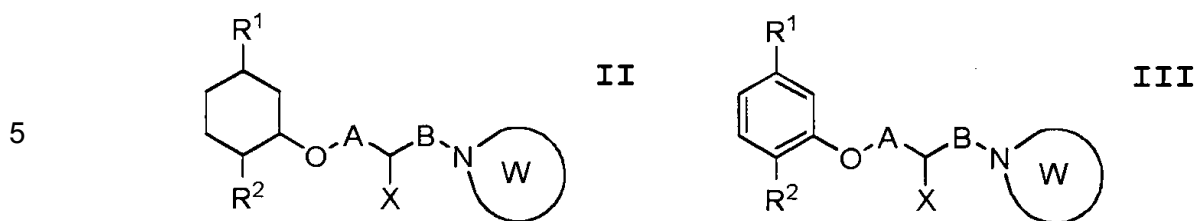
55

60

En el presente documento, R^1 y R^2 son iguales o diferentes y son independientemente H, o hidrocarbilo $C_1 - C_6$, **A** y **B** son iguales o diferentes y son CH_2 , CDH o CD_2 . X es OH o NR^5R^6 , donde R^5 y R^6 son iguales o diferentes y son H, hidrocarbilo $C_1 - C_4$, acilo $C_1 - C_4$, hidrocarbilsulfonyl $C_1 - C_4$, o R^5 y R^6 junto con el nitrógeno representado forman un anillo de 5 - 7 miembros que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales que son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre. **W** es una estructura de anillo que contiene de 4 a 12 átomos en la estructura de anillo que incluye nitrógeno representado, y a) contiene 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales que son independientemente oxígeno, nitrógeno o azufre, y b) incluye uno o más grupos sustituyentes unidos a uno o más átomos de anillo, en el que uno o más sustituyentes contienen un total de hasta 8 átomos seleccionados del grupo constituido por carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre y mezclas de los mismos. La línea de puntos (- - -) representa 1, 2, o 3 enlaces dobles opcionales y R^1 y R^2 son diferentes a metilo e isopropilo, respectivamente, cuando **W** es dimetil - N - morfolinil y los enlaces dobles opcionales están ausentes.

65

[0026] En una realización preferente, un compuesto de Fórmulas **I** y **Ia** tiene la estructura de Fórmula **II**, mientras que en otra realización preferente, un compuesto de Fórmulas **I** y **Ia** tiene la estructura de un compuesto de Fórmula **III**.

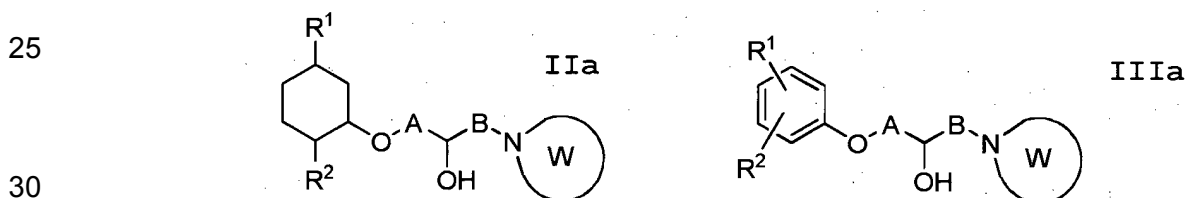


10 En un compuesto de Fórmulas II y III, A, B, W, y X son previamente definidas por un compuesto de Fórmulas I y Ia. R¹ y R² para un compuesto de Fórmula II se definen como R¹ y R² para un compuesto de Fórmula Ia, mientras que R¹ y R² para un compuesto de Fórmula III se definen como R¹ y R² para un compuesto de Fórmula I.

15 **[0027]** Más preferiblemente, los grupos R¹ y R² de un compuesto de Fórmula II contienen de 3 a 5 átomos de carbono. Para algunos compuestos de Fórmula III, R¹ es H y R² es halógeno, hidrocarbilo C₁ – C₆, acilo C₁ – C₆, hidroxicarbonilo C₁ – C₆ o NR³R⁴, mientras que para otros o ambos grupos R son diferentes a H.

20 **[0028]** En un compuesto de Fórmula II o Fórmula III, W puede contener 1 o 2 heteroátomos adicionales que son independientemente oxígeno, nitrógeno o azufre.

25 **[0029]** En un compuesto particularmente preferente de Fórmulas II y III tiene una estructura de Fórmulas IIa y IIIa, donde los otros grupos A, B, W, R¹ y R² son tal y como se han definido anteriormente.



[0030] Se contempla además una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de cada una de las Fórmulas anteriores.

35 **[0031]** Se contempla asimismo una composición farmacéutica. Esta composición comprende un compuesto anterior de Fórmula A o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma disuelta o dispersa en un vehículo fisiológicamente tolerable. El compuesto o sal se presenta en una cantidad analgésica eficaz. La composición se encuentra preferiblemente en forma sólida en forma de comprimido de cápsula.

40 **[0032]** Se contemplan también componentes para su uso en un método para reducir el dolor o la inflamación o ambos en un mamífero huésped en necesidad del mismo. El uso contemplado comprende la administración a un mamífero huésped que necesite una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de una composición de Fórmula A o su sal farmacéuticamente aceptable disuelta o dispersa en un vehículo fisiológicamente tolerable para reducir el dolor o la inflamación o ambos en el huésped. Se administra normalmente una composición contemplada una pluralidad de veces durante un periodo de días, y se administra preferiblemente una pluralidad de veces al día. Esta administración puede realizarse por vía oral o vía parenteral.

[0033] La presente invención tiene varios beneficios y ventajas.

50 **[0034]** Uno de los beneficios es la acción antiinflamatoria combinada con analgesia por un compuesto con un nuevo mecanismo de acción para ambos que no tiene una estructura narcótica.

55 **[0035]** Una de las ventajas de la invención es que la analgesia puede ser proporcionada mediante la administración de una composición contemplada por vía oral o parenteral.

[0036] Un beneficio adicional de la invención es que tal como indican los datos iniciales, un componente contemplado proporciona los efectos analgésicos característicos de los fármacos opioides pero no causa la tolerancia o dependencia analgésica.

60 **[0037]** Otra ventaja de la invención indicada también por los datos iniciales es que un compuesto contemplado proporciona los efectos analgésicos y no tiene el potencial adictivo de los fármacos opioides.

[0038] Otros beneficios y ventajas resultarán evidentes para los expertos en la técnica en la siguiente descripción.

65 ABREVIATURAS Y FORMAS CORTAS

[0039] Se utilizan en esta especificación las siguientes abreviaturas y formas cortas

"MOR" se refiere a receptor opioide μ

"FLNA" se refiere a filamina A

5 "NLX" se refiere a naxolona

"NTX" se refiere a naltrexona

"Gi / o" se refiere a la proteína G inhibidora / otro subtipo, inhibe la adenilato ciclasa

"Gs" se refiere al subtipo estimulante de la proteína G, estimula la adenilato ciclasa

10 "G $\beta\gamma$ " se refiere a la subunidad beta gamma de la proteína G

"cAMP" se refiere a adenosín monofosfato cíclico

"CREB" se refiere a la proteína de unión al elemento de respuesta al cAMP

"IgG" se refiere a la inmunoglobulina G

DEFINICIONES

15 **[0040]** En el contexto de la presente invención y reivindicaciones asociadas, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

20 **[0041]** Los artículos "un" y "una" se utilizan en la presente para referirse a uno o a más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" se refiere a un elemento o más de un elemento.

25 **[0042]** Tal y como se utiliza en la presente, el término "hidrocarbilo" es una abreviatura para incluir una cadena alifática lineal o ramificada, así como grupos alicíclicos o radicales que contienen solo carbono e hidrógeno. Por tanto, se contemplan los grupos alquilo, alquelinilo y alquinilo, mientras que los hidrocarburos aromáticos como los grupos fenilo y naftilo, que hablando estrictamente son también grupos hidrocarbilo, se refieren en la presente como grupos arilo, sustituyentes, restos o radicales, como se discutirá a continuación. Un grupo aralquilo tal como bencilo o fenetilo se considera un grupo hidrocarbilo. Si se prevé un grupo sustituyente hidrocarbilo alifático específico, este grupo se cita; es decir, alquilo C₁ – C₄, metilo o dodecenilo. Los ejemplos de grupos hidrocarbilo contienen una cadena de 1 a 12 átomos de carbono, y preferiblemente de uno a 7 átomos de carbono, y preferiblemente 1 a 7 átomos de carbono, y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono de un grupo alquilo.

30 **[0043]** Un grupo hidrocarbilo particularmente preferido es un grupo alquilo. Como consecuencia, un sustituyente generalizado, aunque más preferido puede ser citado reemplazando el descriptor "hidrocarbilo" con "alquilo" en cualquiera de los grupos sustituyentes enumerados en el presente documento.

35 **[0044]** Ejemplos de radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n – propilo, isopropilo, n – butilo, isobutilo, sec – butilo, terc – butilo, ventilo, iso – amilo, hexilo, octilo, decilo, dodecilo y similares. Ejemplos de radicales alqueno incluyen etenilo (vinilo), 2 – propenilo, 3 – propenilo, 1, 4 – pentadienilo, 1, 4 – butadienilo, 1 – butenilo, 2 – butenilo, 3 – butenilo, decenilo y similares. Ejemplos de radicales alquinilo incluyen etinilo, 2 – propinilo, 3 – propinilo, decinilo, 1 – butinilo, 2 – butinilo, 3 – butinilo, y similares.

40 **[0045]** Se sigue la nomenclatura de sufijos químicos habitual cuando se usa la palabra "hidrocarbilo" con la excepción de que no se sigue siempre la práctica habitual de retirar el terminal "il" y añadir un sufijo apropiado debido a la posible similitud de un nombre resultante con uno o más sustituyentes. De esta forma, un éter de hidrocarbilo se denomina grupo "hidrocarbiloxi" en lugar de grupo "hidrocarboxi" como puede ser más apropiado cuando se siguen las reglas habituales de nomenclatura química. Grupos hidrocarbiloxi ilustrativos incluyen grupos metoxi, etoxi, y ciclohexeniloxi. Por otro lado, un grupo hidrocarbilo que contiene una funcionalidad –C(O) – se menciona como un grupo hidrocarbilo (acilo) y este contiene un –C(O) O que es un grupo hidrocarbiloxi ya que no hay ambigüedad usando este sufijo. Ejemplos de grupos hidrocarbilo e hidrocarbiloxi incluyen grupos acilo y aciloxi, respectivamente, tales como acetilo y acetoxi, acrililo y acrililoxi.

45 **[0046]** Un "sustituyente carboxilo" es un grupo – C (O) OH. Un carboxilato hidrocarbilo C₁ – C₆ es un éster hidrocarbilo C₁ – C₆ de un grupo carboxilo. Una carboxamida es un sustituyente – C(O)NR³R⁴, donde los grupos R se definen en otra parte. Los grupos R³ y R⁴ ilustrativos que junto con el nitrógeno representado de una carboxamida forman un anillo de 5 – 7 miembros que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos que son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre, incluyen grupos morfolinilo, piprazinilo, oxatiazolilo, 1, 2, 3 – triazolilo, 1, 2, 4 – triazolilo, pirazolilo, 1, 2, 4 – oxadiazinilo y acepinilo.

50 **[0047]** Como entenderá un experto en la técnica, la palabra "hidrocarbilo" no pretende incluir un sustituyente que no puede existir tal como un grupo alqueno o alquinilo C₁, aunque tales sustituyentes pretenden tener dos o más átomos de carbono.

55 **[0048]** El término "arilo", solo o en combinación, se refiere a un radical fenilo o naftilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrocarbilo, hidrocarbiloxi, halógeno, hidroxilo, amino, nitro y similares, tales como fenilo, p – toliilo, 4 – metoxifenilo, 4 – (terc – butoxi) fenilo, 4 – fluorofenilo, 4 – clorofenilo, 4 – hidroxifenilo y

- similares. El término “arilhidrocarbilo”, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbilo como se ha definido anteriormente, en el que un átomo de hidrógeno se reemplaza por un radical arilo como se ha definido anteriormente, tales como bencilo, 2 – feniletilo y similares. El término “arilhidrocarbiloxicarbonilo”, solo o en combinación, se refiere a un radical de la fórmula $-C(O) - O -$ arilhidrocarbilo en el que el término “arilhidrocarbilo” tiene el significado dado anteriormente. Un ejemplo de un radical arilhidrocarbiloxicarbonilo es benciloxicarbonilo. El término “ariloxi” se refiere a un radical de la fórmula aril – O – en el que el término arilo tiene el significado dado anteriormente. El término “anillo aromático” en combinaciones tales como sulfonamida con anillo aromático sustituido, sulfonamida con anillo aromático sustituido o sulfenamida con anillo aromático sustituido significa arilo o heteroarilo como se ha definido anteriormente.
- [0049]** Tal y como se utiliza en la presente, el término “se une” se refiere a la adherencia de las moléculas entre sí, tales como, pero no se limitan a, péptidos o pequeñas moléculas tales como los compuestos descritos aquí, y antagonistas de opioides, tales como naloxona y naltrexona.
- [0050]** Tal y como se utiliza en la presente, el término “se une selectivamente” se refiere a la unión como una actividad distinta. Ejemplos de dichas actividades distintas incluyen la unión independiente a la filamina A o al péptido de unión a la filamina A, y la unión de un compuesto descrito anteriormente a un receptor opioide μ .
- [0051]** Tal y como se utiliza en la presente, el término “compuesto de unión a FLNA” se refiere a un compuesto que se une a la proteína de andamiaje FLNA, o más preferiblemente a un polipéptido que comprende residuos – Val – Ala – Lys – Gly – Leu – (SEC ID N° 1) de la secuencia proteica de FLNA proporcionada en la siguiente dirección web: Secuencia proteica de la filamina A, FLNA – HUMANA, UniProtKB / Swiss – Prot entry P21333. Un compuesto de unión a FLNA puede inhibir el acoplamiento de Gs a MOR causado por la estimulación agonista de MOR a través de las interacciones con FLNA, preferiblemente en la región de repetición 24^a. Cuando se administró conjuntamente con un agonista opioide, el compuesto de unión a FLNA puede potenciar los efectos analgésicos y mejorar el tratamiento del dolor.
- [0052]** Tal y como se utiliza en la presente, el término “compuesto candidato de unión a FLNA” se refiere a una sustancia que va a ser cribada como un componente potencial de unión a FLNA. En ejemplos preferentes, un compuesto de unión a FLNA es también un agonista opioide. Adicionalmente, un compuesto de unión a FLNA puede funcionar de manera combinatoria similar a la combinación de un agonista opioide y antagonista de dosis ultra baja, donde FLNA y MOR están dirigidos por una única entidad.
- [0053]** Tal y como se utiliza en la presente, el término “receptor opioide” se refiere a un receptor acoplado a la proteína G, localizado en el sistema nervioso central que interactúa con opioides. Más específicamente, el receptor opioide μ es activado por la morfina causando analgesia, sedación, náuseas, y muchos otros efectos secundarios conocidos por los expertos en la técnica.
- [0054]** Tal y como se utiliza en la presente, el término “agonista opioide” se refiere a una sustancia que tras la unión a un receptor opioide puede estimular al receptor, inducir el acoplamiento de la proteína G y desencadenar una respuesta fisiológica. Más específicamente, un agonista opioide es una sustancia similar a la morfina que interactúa con MOR para producir analgesia.
- [0055]** Tal y como se utiliza en la presente, el término “antagonista opioide” se refiere a una sustancia que tras la unión a un receptor opioide inhibe la función de un agonista opioide por interferencia con la unión del agonista opioide al receptor.
- [0056]** Tal y como se utiliza en la presente, una “cantidad eficaz de analgesia” se refiere a una cantidad suficiente para reducir el dolor y la inflamación en un huésped receptor.
- [0057]** Tal y como se utiliza en la presente, el término “dosis ultra baja” o “cantidad ultra baja” se refiere a una cantidad del compuesto que cuando se administra con un agonista opioide es suficiente para potenciar la potencia analgésica del agonista opioide. Más específicamente, la dosis ultra baja de un agonista opioide se mezcla con un agonista opioide en una cantidad de aproximadamente de 1000 a 10.000.000 veces menos, y preferiblemente aproximadamente de 10.000 a 1.000.000 veces menos que la cantidad del agonista opioide.
- [0058]** Tal y como se utiliza en la presente, una “cantidad eficaz de unión a FLNA” se refiere a una cantidad suficiente para realizar las funciones descritas aquí, tales como reducción o prevención de la inflamación, inhibición del acoplamiento de Gs a MOR, prevención de la medida de desensibilización de cAMP, inhibición de la fosforilación de CREB S¹³³ e inhibición de cualquier otro índice celular de la tolerancia y dependencia a opioides, cuyas funciones también pueden atribuirse a dosis ultra bajas de ciertos antagonistas opioides como la naloxona o naltrexona. Cuando un polipéptido o compuesto de unión a FLNA de la invención interactúa con FLNA, una cantidad eficaz de unión a FLNA puede ser una cantidad ultra baja o una cantidad mayor que una dosis ultra baja de manera que el polipéptido o compuesto de unión a FLNA no se antagonizará al receptor opioide y compite con el agonista, como ocurre con los antagonistas opioides conocidos tales como naloxona o naltrexona en cantidades superiores a las dosis ultra bajas. Más preferiblemente, cuando un polipéptido o compuesto de unión a VAKGL de la presente

invención interactúa con FLNA y es un agonista del receptor opioide μ , una cantidad eficaz de unión a FLNA es una cantidad mayor que una dosis ultra baja y es una cantidad suficiente para activar el receptor opioide μ .

5 **[0059]** Tal y como se utiliza en la presente, la frase “determinar la inhibición de la interacción de MOR con una proteína Gs” se refiere al seguimiento del índice celular de la tolerancia y dependencia a opioides causada por la administración crónica o de alta dosis de agonistas opioides en células de mamíferos. Más específicamente, la respuesta de acoplamiento a Gs mediante receptor opioide μ puede identificarse midiendo la presencia de la subunidad Gas (estimulante), la interacción de MOR con los complejos de proteína G y la formación del acoplamiento de Gs a MOR, la interacción de la proteína G $\beta\gamma$ con los tipos de adenilato ciclasa II y IV, la pérdida de inhibición o potenciamiento completo de la acumulación de cAMP, y la activación de CREB a través de la fosforilación de S¹³³.

15 **[0060]** Tal y como se utiliza en la presente, el término “control positivo de naloxona / naltrexona” se refiere a un método de control positivo que comprende etapas discutidas en una realización del método, donde el compuesto candidato de unión a FLNA es un antagonista opioide conocido administrado en una cantidad ultra baja, preferiblemente naloxona o naltrexona.

20 **[0061]** Tal y como se utiliza en la presente, el término “control negativo del compuesto de unión a FLNA” se refiere a un método de control negativo que comprende etapas discutidas en una realización del método, donde el compuesto candidato de unión a FLNA está ausente y el método se realiza en presencia de un único agonista opioide.

25 **[0062]** Tal y como se utiliza en la presente, el término “farmacóforo” no pretende implicar ninguna actividad farmacológica. El término se refiere a características químicas y su distribución en el espacio tridimensional que constituye y epitomiza los requisitos preferidos para la interacción molecular con un receptor (Patente U.S N° 6.034.066).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

30 **[0063]** Debe entenderse que la presente descripción se ha de considerar como una ejemplificación de la presente invención, y no pretende limitar la invención a las realizaciones específicas ilustradas. Debe entenderse además que el título de esta sección de esta solicitud (“Descripción detallada de la invención”) se refiere a un requisito de la Oficina de Patentes de Estados Unidos, y no debería entenderse como un límite del objeto de estudio descrito en la presente.

35 **[0064]** La presente invención contempla un compuesto que se une a FLNA y estimula además a MOR, una composición que contiene ese compuesto y un método de su uso para proporcionar alivio del dolor y / o reducción de la inflamación. Un compuesto contemplado puede suprimir la inflamación e inhibir el acoplamiento de Gs a MOR a través de las interacciones con FLNA y / o MOR.

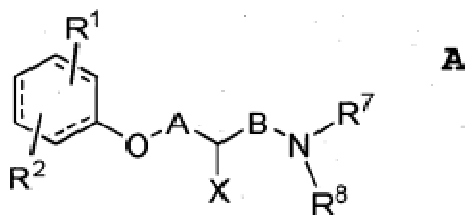
40 **[0065]** En otro aspecto de la presente invención, un compuesto contemplado inhibe o previene el acoplamiento de la proteína G inducida con morfina por MOR. Se cree que esta prevención del acoplamiento de Gs a MOR ocurre mediante la preservación de una interacción particular de la filamina A y MOR. Los efectos aguas abajo de la prevención del acoplamiento de Gs a MOR incluyen la inhibición de la acumulación de cAMP y de la activación de la proteína de unión al elemento de respuesta al cAMP de una forma parecida a la actividad de los antagonistas opioides de dosis ultra baja, naloxona y naltrexona.

45 **[0066]** En otro aspecto de la presente invención, un compuesto de unión a FLNA previene o inhibe el acoplamiento de Gs a MOR mientras que se activa la propia MOR.

50 **[0067]** Los datos recogidos en los cultivos organotípicos de cortes del estriado demostraron que después de 7 días de la exposición durante 1 hora dos veces al día a la oxycodona, MOR en el estriado cambia del acoplamiento de Go a G (compárese el vehículo a las condiciones de oxycodona). Por el contrario, un compuesto contemplado en la presente no provoca un cambio del acoplamiento de Gs a pesar de su capacidad por estimular MOR como se evaluó anteriormente por la unión a GTPyS que está bloqueada por la beta – funaltrexamina, un antagonista específico de MOR. Estos datos implican que estos compuestos proporcionan los efectos analgésicos característicos de los fármacos opioides pero no provocan tolerancia o dependencia analgésica, y no tienen el potencial adictivo de los fármacos opioides.

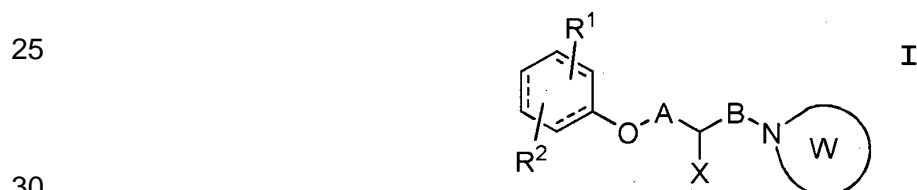
55 **[0068]** Un compuesto contemplado por la presente invención se une al polipéptido de FLNA definido anteriormente así como estimula MOR. Un compuesto contemplado corresponde en estructura a la Fórmula A

65



5 En un compuesto de Fórmula **A**, R^1 y R^2 son iguales o diferentes y son independientemente H, halógeno, hidrocarbilo $C_1 - C_{12}$, acilo $C_1 - C_6$, hidrocarbilo $C_1 - C_6$, CF_3 y NR^3R^4 , donde R^3 y R^4 son iguales o diferentes y son H, hidrocarbilo $C_1 - C_4$, acilo $C_1 - C_4$, hidrocarbilsulfonil $C_1 - C_4$, o R^3 y R^4 junto con el nitrógeno representado forman un anillo de 5 - 7 miembros que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales que son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre. **A** y **B** son iguales o diferentes y son CH_2 , CDH o CD_2 . X es OH o NR^5R^6 , donde R^5 y R^6 son iguales o diferentes y son H, hidrocarbilo $C_1 - C_4$, acilo $C_1 - C_4$, hidrocarbilsulfonil $C_1 - C_4$, o R^5 y R^6 junto con el nitrógeno representado forman un anillo de 5 - 7 miembros que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales que son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre. R^7 y R^8 junto con el nitrógeno representado (NR^7R^8) forman una estructura de anillo **W**. **W** contiene de 4 a 14 átomos en la estructura de anillo que incluye el nitrógeno representado, y preferiblemente hasta 12 átomos, y más preferiblemente hasta 8 átomos en la estructura de anillo, donde **W** contiene: a) 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales que son independientemente oxígeno, nitrógeno o azufre, o mezclas de los mismos y b) uno o más grupos sustituyentes unidos a uno o más átomos de anillo, en el que uno o más sustituyentes contienen un total de hasta 8 átomos, y preferiblemente hasta 6 átomos, seleccionados del grupo constituido por carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre, y mezclas de los mismos. Una línea de puntos (- - -) representa un enlace doble opcional. Respecto al compuesto contemplado, R^1 y R^2 son diferentes a metilo e isopropilo, respectivamente, cuando **W** es dimetil - N - morfolinil y los enlaces dobles opcionales están ausentes. Se contempla además una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula **A**.

20 **[0069]** Un compuesto preferente de Fórmula **A** es un compuesto de Fórmula **I**



25 En un compuesto de Fórmula **I**, R^1 y R^2 son iguales o diferentes y son independientemente H, halógeno, hidrocarbilo $C_1 - C_{12}$, acilo $C_1 - C_6$, hidrocarbilo $C_1 - C_6$, CF_3 y NR^3R^4 , donde R^3 y R^4 son iguales o diferentes y son H, hidrocarbilo $C_1 - C_4$, acilo $C_1 - C_4$, hidrocarbilsulfonil $C_1 - C_4$, o R^3 y R^4 junto con el nitrógeno representado forman un anillo de 5 - 7 miembros que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales que son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre. **A** y **B** son iguales o diferentes y son CH_2 , CDH o CD_2 . X es OH o NR^5R^6 , donde R^5 y R^6 son iguales o diferentes y son H, hidrocarbilo $C_1 - C_4$, acilo $C_1 - C_4$, hidrocarbilsulfonil $C_1 - C_4$, o R^5 y R^6 junto con el nitrógeno representado forman un anillo de 5 - 7 miembros que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales que son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre. **W** es una estructura de anillo que contiene hasta 12 átomos en la estructura de anillo, y preferiblemente hasta 8 átomos en la estructura de anillo, incluyendo el nitrógeno representado. **W** contiene: a) 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales que son independientemente oxígeno, nitrógeno o azufre, y b) uno o más grupos sustituyentes unidos a uno o más átomos de anillo, en el que uno o más sustituyentes contienen un total de hasta 8 átomos seleccionados del grupo constituido por carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, y mezclas de los mismos. Una línea de puntos (- - -) representa un enlace doble opcional. Respecto al compuesto contemplado, R^1 y R^2 son diferentes a metilo e isopropilo, respectivamente, cuando **W** es dimetil - N - morfolinil y los enlaces dobles opcionales están ausentes.

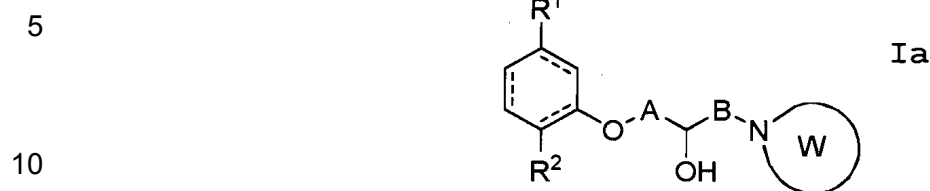
50 **[0070]** En la siguiente práctica, cuando un enlace doble opcional está presente, tres enlaces dobles están presentes para que el compuesto sea un derivado de benceno. Por tanto, preferiblemente, a no ser que estén presentes tres enlaces dobles ninguno de los enlaces dobles está presente y el compuesto tiene un anillo saturado.

55 **[0071]** En algunas realizaciones preferentes, cuando están presentes tres enlaces dobles, una de las R^1 y R^2 es H de modo que el compuesto es un derivado de benceno disustituido. En otras realizaciones, R^1 y R^2 son halógeno, aunque no necesariamente el mismo halógeno. De ese modo, se contempla un compuesto que contiene un grupo de fluoro y bromo, como son un compuesto que contiene un grupo cloro y bromo, un compuesto que contiene dos grupos fluoro, dos grupos cloro, dos grupos bromo y dos grupos yodo.

[0072] Cuando una o las dos R^1 y R^2 son NR^3R^4 , se prefiere que R^3 y R^4 sean el mismo hidrocarbilo $C_1 - C_4$, y más preferiblemente las dos R^3 y R^4 son metilo (C_1). Se prefiere también que solo en e de R^1 y R^2 sea NR^3R^4 , y

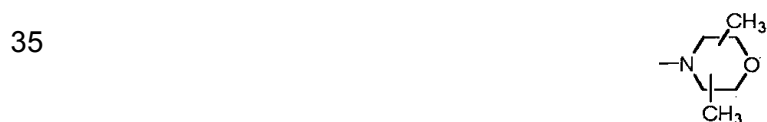
diferente de H. Un grupo acilo C₁ – C₄ preferido es un grupo acetilo [CH₃C(O) –].

[0074] En otra realización preferente, un compuesto contemplado corresponde en estructura a la Fórmula Ia



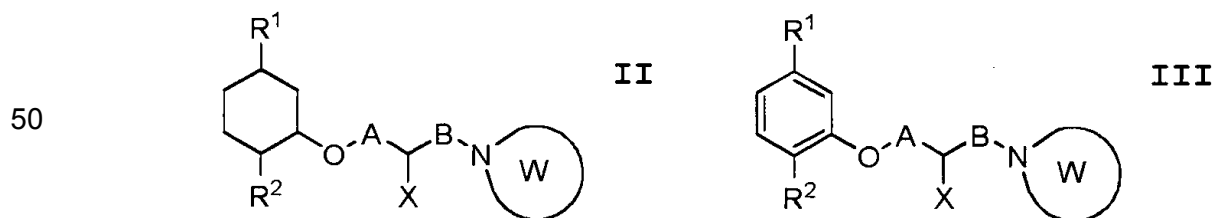
donde

- 15 R¹ y R² son iguales o diferentes y son independientemente H, hidrocarbilo C₁ – C₆;
A y **B** son iguales o diferentes y son CH₂, CDH o CD₂;
 X es OH o NR⁵R⁶, donde R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y son H, hidrocarbilo C₁ – C₄, acilo C₁ – C₄,
 20 hidrocarbilsulfonyl C₁ – C₄, o R⁵ y R⁶ junto con el nitrógeno representado forman un anillo de 5 – 7 miembros
 que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales que son independientemente nitrógeno,
 oxígeno o azufre;
W es una estructura de anillo que contiene de 4 a 12 átomos, preferiblemente hasta 12 átomos en la
 estructura de anillo, y más preferiblemente hasta 8 átomos en la estructura de anillo, incluyendo el
 nitrógeno representado, y contiene
- 25 a) 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales que son independientemente oxígeno, nitrógeno o azufre, y
 b) uno o más grupos sustituyentes unidos a uno o más átomos de anillo, en el que uno o más sustituyentes
 contienen un total de hasta 12 átomos seleccionados del grupo constituido por carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, y
 mezclas de los mismos.
 una línea de puntos (- - -) representa 1, 2, o 3 enlaces dobles opcionales,
 30 con la condición de que R¹ y R² sean otras a metilo e isopropilo, respectivamente, cuando **W** sea dimetil – N –
 morfolinil (



40) y los tres enlaces dobles opcionales estén ausentes.

[0075] En una realización preferente, un compuesto de Fórmula I tiene la estructura de Fórmula II, mientras que en
 otra realización preferente, un compuesto de Fórmula I tiene la estructura de un compuesto de Fórmula III. R¹ y R²,
 45 **A**, **B**, **X** y **W** son previamente definidas en el compuesto de Fórmula II y III.

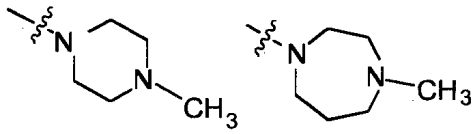


55 **[0076]** Más preferiblemente, las R¹ y R² de un compuesto de Fórmula II contienen de 3 a 5 átomos de carbono,
 mientras que para un compuesto de Fórmula III, R¹ es H y R² contiene de 3 a 5 átomos de carbono.

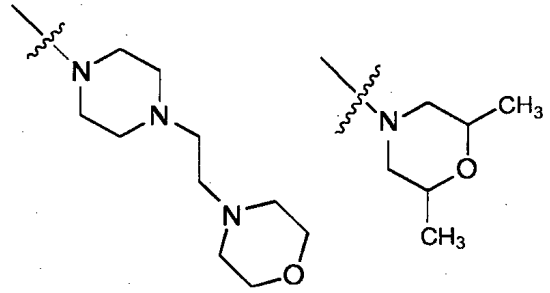
[0077] Se ilustran a continuación ejemplos de sustituyentes **W**, donde la línea ondulada indica la posición del
 60 enlace entre W y el resto del compuesto. Como se verá más adelante, se ha de entender que la frase "y mezclas de
 los mismos" pretende abarcar aquellos sustituyentes que contienen dos o más heteroátomos diferentes.

65

5

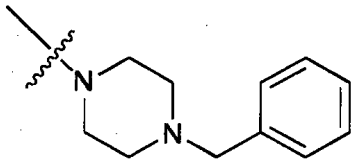


10

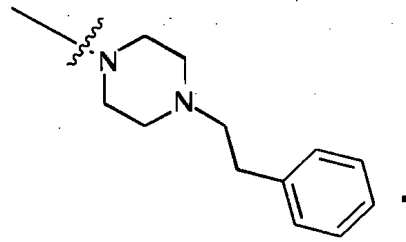


Y

15



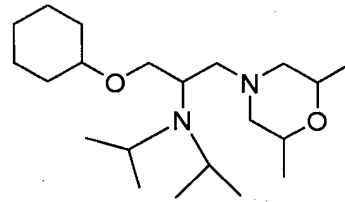
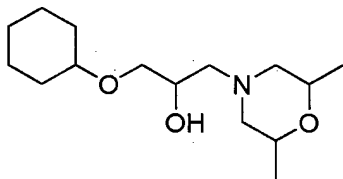
20



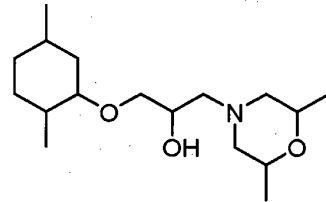
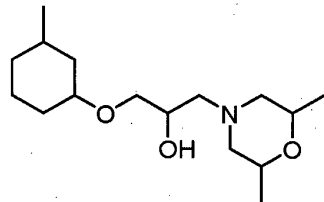
25

[0078] Es particularmente preferido, el uso de un compuesto de Fórmula II seleccionado del grupo formado por uno o una mezcla del siguiente método contemplado para reducir el dolor.

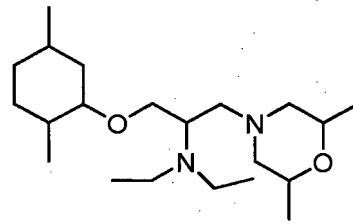
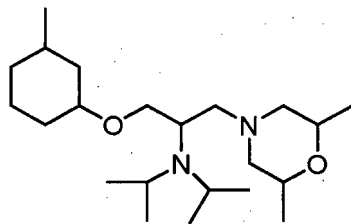
30



35

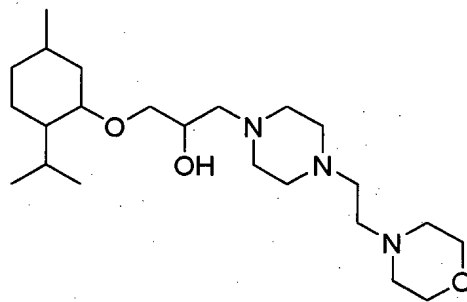
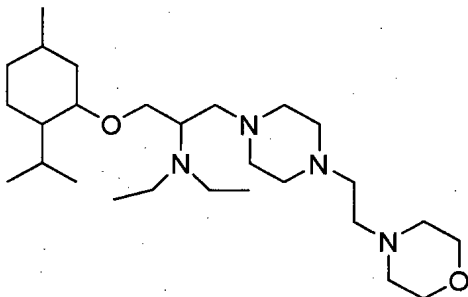


40



45

50

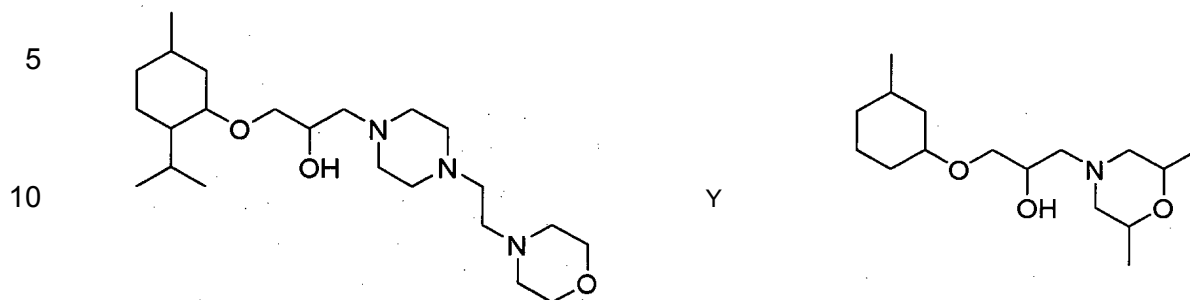


55

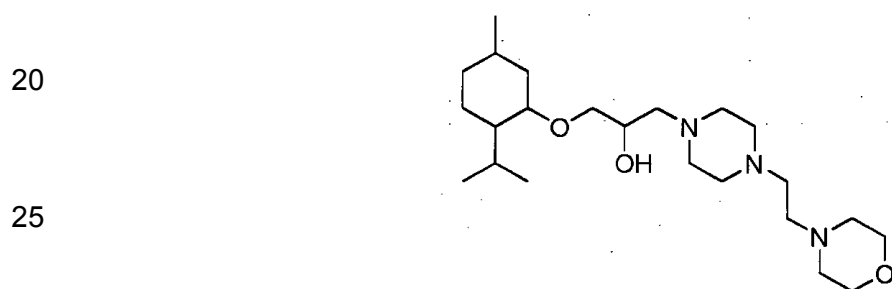
60

65

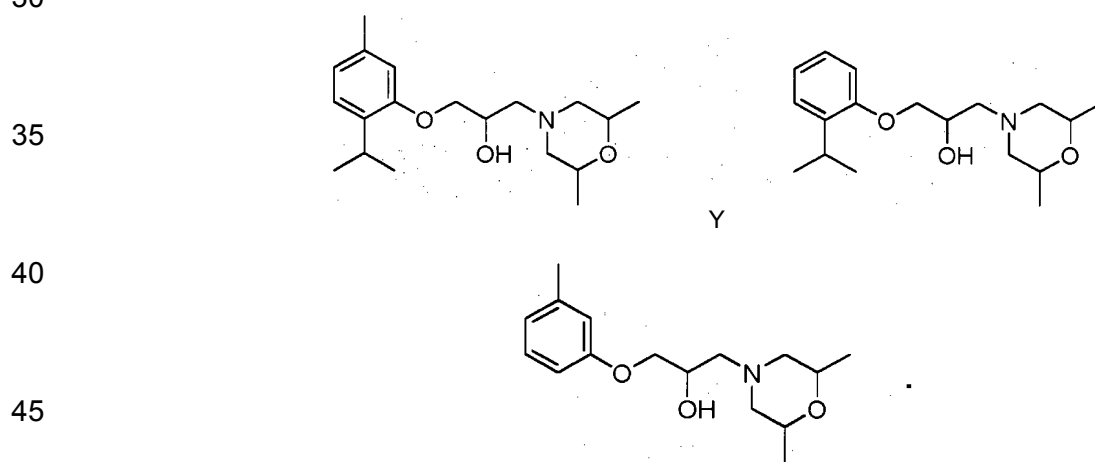
[0079] De los compuestos anteriores, se prefieren particularmente, los siguientes compuestos de Fórmula IIa.



15 [0080] De los compuestos anteriores, es más particularmente preferido el siguiente compuesto al que se refiere en los ensayos descritos posteriormente como compuesto A0011.



[0081] Un compuesto particularmente preferido de Fórmula IIIa es seleccionado del grupo formado por



50 [0082] Como puede verse a partir de las definiciones anteriores, un compuesto contemplado puede contener átomos de carbono deuterados a cada lado del sustituyente "X". Los compuestos deuterados pueden ser útiles en el estudio del mecanismo de las interacciones medicamentosas con organismos vivos para la elucidación de las vías metabólicas y biosintéticas. La deuteración puede asimismo extender la semivida de un compuesto contemplado *in vivo* debido a un enlace C – D más fuerte que un enlace C – H requiriendo por tanto más energía de entrada para el clivaje de enlace. Véanse, Blake et al., 1975 J. Pharm. Sci. 64(3): 367 – 391; y Nelson et al., 2003 Drug Metab. Dispos. 31(12): 1481 – 1498, y las citas en las mismas.

55 [0083] Se puede preparar fácilmente un compuesto deuterado utilizando la química ya conocida. Por ejemplo, la epíclorhidrina es utilizada normalmente en la síntesis de un compuesto contemplado disponible comercialmente en formas deuteradas.

60 [0084] En otro aspecto, se selecciona en parte un compuesto utilizando un método para determinar la capacidad de un compuesto candidato de unión a FLNA, además de naloxona o naltrexona, para inhibir la interacción del receptor opioide μ con la filamina A (FLNA) y de ese modo prevenir al receptor opioide μ de acoplarse a las proteínas Gs (Gs). Este método comprende las etapas de: (a) mezclar el compuesto candidato de unión a FLNA (solo si dicho compuesto de unión a FLNA estimula también a MOR o con un agonista MOR de otra forma) con células de mamíferos que contienen al receptor opioide μ y a la FLNA en sus conformaciones nativas y orientaciones

65

relativas, estando el agonista opioide presente en una cantidad eficaz agonista y / o siendo administrado de forma crónica repetida, estando presente el compuesto de unión a FLNA de manera crónica en una cantidad eficaz de unión a FLNA; y (b) determinar la inhibición de la interacción del receptor orriolδ μ con la proteína G por el análisis de la presencia o ausencia de la subunidad Gas de la proteína Gs, donde la ausencia de la subunidad Gas indica la inhibición de la interacción del receptor orriolδ μ con la proteína Gs.

[0085] En un aspecto, el análisis de acoplamiento de la proteína Gs por el receptor opioide μ y los efectos aguas abajo provocados por la mezcla de células de mamífero con un compuesto definido anteriormente pueden llevarse a cabo por cualquiera o más de los varios métodos tales como por ejemplo, co – inmunoprecipitación de las proteínas Gα con MOR, detección por Western blot de MOR en inmunoprecipitados, y cuantificación densitométrica de Western blots.

Composición farmacéutica

[0086] Se puede proporcionar un compuesto de la invención para su uso por sí mismo, o como una sal farmacéuticamente aceptable. Aunque los grupos sustituyentes pueden proporcionar una funcionalidad de ácido, un componente contemplado de cualquiera de las Fórmulas I – III es una amina y puede utilizarse normalmente en forma de una sal de adición de ácido derivada de un ácido orgánico o inorgánico. Ejemplos de sales incluyen pero no se limitan a los siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canfosulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2 – hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2 – naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3 – fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, mesilato y undecanoato.

[0087] Otros compuestos útiles en esta invención que contienen funcionalidades de ácido pueden también formar sales. Los ejemplos incluyen sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, calcio o magnesio o con sales básicas de amonio cuaternario o bases orgánicas.

[0088] El lector se dirige a Berge, 1977 J. Pharm. Sci. 68(1): 1 – 19 para las listas de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables utilizadas normalmente que forman sales farmacéuticamente aceptables con compuestos farmacéuticos.

[0089] En algunos casos, las sales pueden utilizarse también como una ayuda en el aislamiento, purificación o resolución de los compuestos de esta invención. En tales usos, el ácido utilizado y la sal preparada no necesitan ser farmacéuticamente aceptables.

[0090] Una composición contemplada puede ser utilizada en la fabricación de un medicamento útil al menos para disminuir o reducir el dolor en un mamífero que lo necesite, tales como dolor somático, visceral, neuropático o simpático, incluyendo dolor musculoesquelético, dolor inflamatorio, dolor por quemaduras, y dolor de síndromes como fibromialgia y síndrome del dolor regional complejo (CRPS). Una composición contemplada puede asimismo utilizarse en la fabricación de un medicamento útil en la reducción de la inflamación. Puesto que el dolor y la inflamación no siempre son simultáneos, se refiere una composición contemplada que va a ser utilizada para reducir el dolor y / o inflamación, o una frase similar.

[0091] Se contempla una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de analgesia de un compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IIa, o Fórmula IIIa disuelto o disperso en un vehículo fisiológicamente tolerable. Tal composición puede administrarse a células de mamífero *in vitro* como en un cultivo celular, o *in vivo* como un mamífero huésped vivo que lo necesite.

[0092] Se administra normalmente una composición contemplada en una pluralidad de veces durante un periodo de días. Más generalmente, se administra una composición contemplada en una pluralidad de veces en un día.

[0093] Como se muestra en los datos a continuación, un compuesto contemplado está activo en los estudios de ensayo en cantidades micromolares. En el test de la retirada de cola de ratón de laboratorio, un compuesto contemplado A0011 exhibió una actividad pico en aproximadamente diez minutos utilizando una dosis de 56 mg / kg. Se administró morfina en la misma dosis exhibiendo un efecto ligeramente mayor a los veinte minutos. Los datos adicionales se presentan posteriormente. Se ve así que los compuestos contemplados son bastante activos y potentes, y que los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente un nivel de dosificación adecuado, particularmente en vista de la actividad relativa de un compuesto contemplado comparado a la morfina administrada por vía oral.

[0094] Una composición contemplada descrita aquí puede utilizarse en la fabricación de un medicamento útil al menos para la disminución o reducción del dolor en un mamífero que lo necesite.

[0095] Una composición farmacéutica contemplada puede administrarse por vía oral, parenteral, por aerosol para

5 inhalación en una formulación que contiene portadores adyuvantes, y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables, según se desee. El término parenteral utilizado en la presente incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales, o técnicas de infusión. La formulación de los fármacos se discute en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania; 1975 and Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980.

10 **[0096]** Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse según la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1, 3 – butanediol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden ser empleados se encuentran, agua, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro de sodio, y solución salina tamponada con fosfato. Las composiciones farmacéuticas líquidas incluyen, por ejemplo, soluciones adecuadas para la administración parenteral. Las soluciones estériles de agua de un componente activo o solución estéril del componente activo en disolventes comprenden agua, etanol, o propilenglicol que son ejemplos de composiciones líquidas adecuadas para la administración parenteral.

20 **[0097]** Además, los aceites fijos estériles son empleados como disolvente o medio de suspensión. Para tal fin, cualquier aceite fijo suave puede ser empleado incluyendo mono - o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico son útiles en la preparación de inyectables. Pueden utilizarse dimetil acetamida, surfactantes incluyendo detergentes iónicos y no iónicos, polietilenglicoles. Son también útiles mezclas de disolventes y agentes humectantes como los discutidos anteriormente.

25 **[0098]** Las soluciones estériles pueden prepararse disolviendo el componente activo en el sistema de disolvente deseado, y pasando la solución resultante a través de un filtro de membrana para esterilizarlo o ,alternativamente, disolviendo el compuesto estéril en un disolvente previamente esterilizado en condiciones estériles.

30 **[0099]** Las formas sólidas de dosificación para la administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas formas sólidas de dosificación, los compuestos de esta invención se combinan normalmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía indicada de administración. Si se administran *per os*, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estereato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma de acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, y / o alcohol polivinílico, y después se comprimen o encapsulan para la administración convencional. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada como una dispersión de un compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa. En el caso de las cápsulas, comprimidos, y píldoras, las formas de dosificación pueden también comprender agentes de tamponamiento tales como citrato de sodio, de magnesio o carbonato de calcio o bicarbonato. Los comprimidos y las píldoras pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos.

40 **[0100]** Un mamífero que necesite el tratamiento y al que se le administra una composición farmacéutica que contiene un compuesto contemplado puede ser un primate como un humano, un simio tal como un chimpancé o gorila, un mono tal como un mono cynomolgus o un macaco, un animal de laboratorio como una rata, un ratón o conejo, un animal de compañía como un perro, gato, caballo, o un animal destinado al consumo como buey, oveja, cordero, cerdo, cabra, llama, o similares.

50 **[0101]** Cuando se contempla el contacto celular en mamíferos *in vitro*, se utiliza a menudo un cultivo tisular de SNC de células a partir de un mamífero ilustrativo, tal y como se ilustra a continuación. Además, una preparación de tejido que no es del SNC que contiene receptores opioides tales como el ileon de cobayas puede utilizarse también.

55 **[0102]** Preferiblemente, la composición farmacéutica se encuentra en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la composición se divide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas de la urea activa. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo, en viales o ampollas.

EJEMPLOS

60 **[0103]** La siguiente invención se describe en los siguientes ejemplos que se establecen para ayudar en la comprensión de la invención, y no deben interpretarse como límite en modo alguno la invención tal y como se define en las reivindicaciones a continuación.

[0104] En los siguientes ejemplos, cualquier compuesto que se encuentre fuera del alcance de las reivindicaciones es solo para referencia.

65 **[0105]** Los experimentos descritos en la presente se llevaron a cabo en organotípicos de corte del estriado de ratas macho Sprague Dawley (200 a 250 g) adquiridas en Taconic (Germantown, NY). Se alojaron dos ratas por

5 jaula y se mantuvieron en un ciclo de oscuridad – luz regular de 12 horas en una habitación con temperatura controlada, con comida y agua disponibles *ad libitum* y se sacrificaron por decapitación rápida. Todos los datos se presentaron como la media del error estándar de la media \pm . Se evaluaron los efectos del tratamiento por ANOVA de dos vías seguido por la prueba de Newman – Keul para comparaciones múltiples. La prueba t de Student de dos colas se utilizó para comparaciones por pares *post hoc*. El umbral de significación fue $p < 0,05$.

[0106] La siguiente Tabla de correspondencia muestra las estructuras de los compuestos discutidos en este documento y sus números de identificación.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla de correspondencia

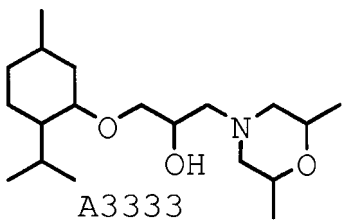
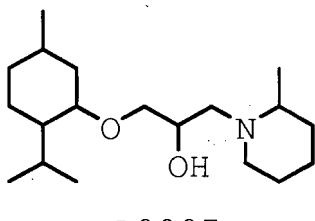
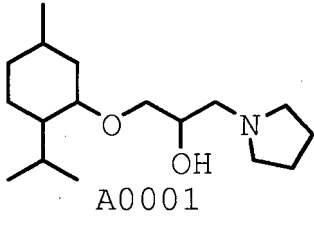
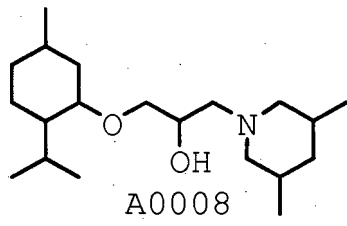
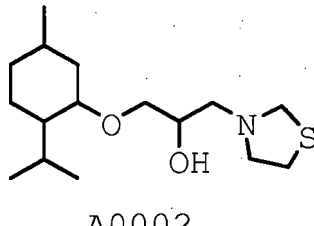
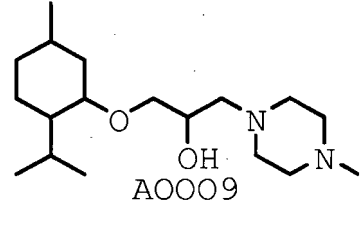
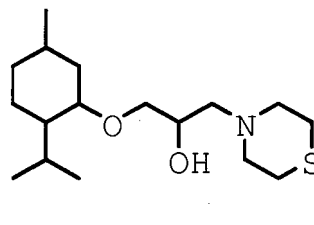
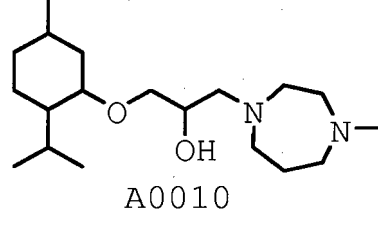
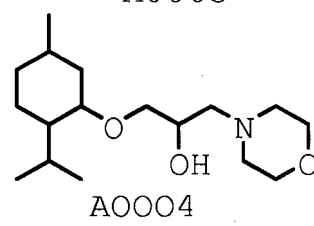
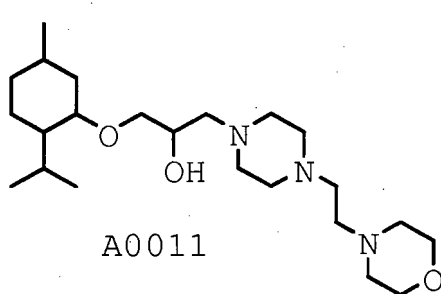
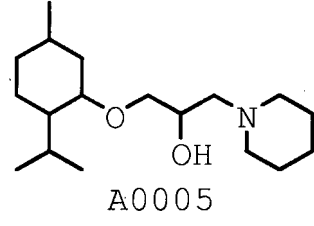
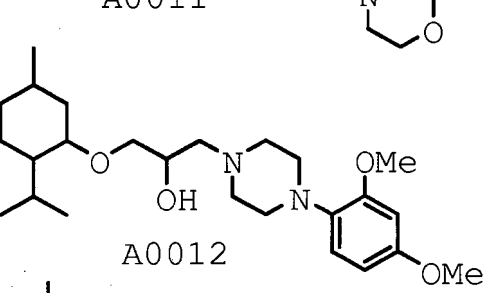
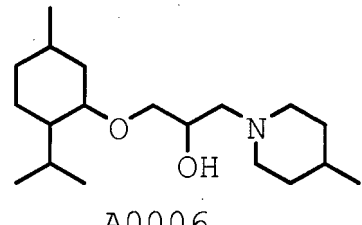
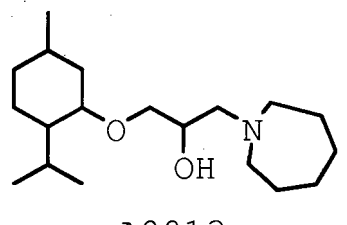
5	 <p>A3333</p>	 <p>A0007</p>
10		
15	 <p>A0001</p>	 <p>A0008</p>
20		
25	 <p>A0002</p>	 <p>A0009</p>
30		
35	 <p>A0003</p>	 <p>A0010</p>
40		
45	 <p>A0004</p>	 <p>A0011</p>
50		
55	 <p>A0005</p>	 <p>A0012</p>
60		
65	 <p>A0006</p>	 <p>A0013</p>

Tabla de correspondencia (continuación)

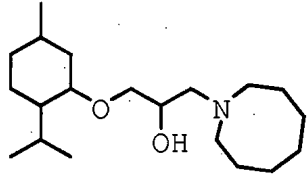
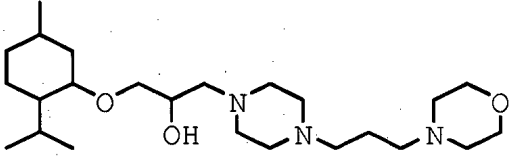
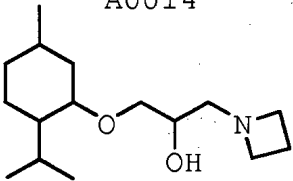
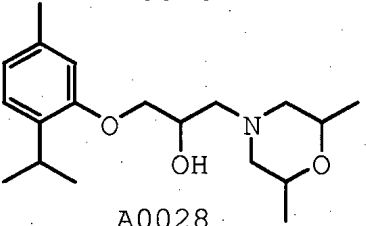
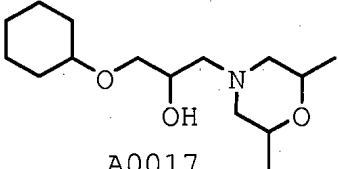
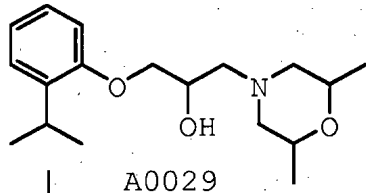
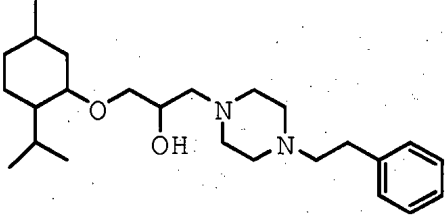
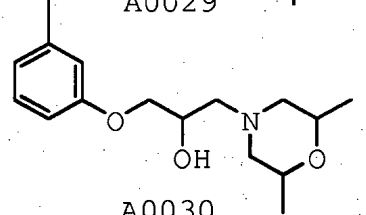
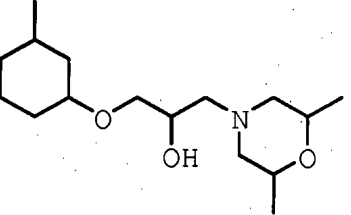
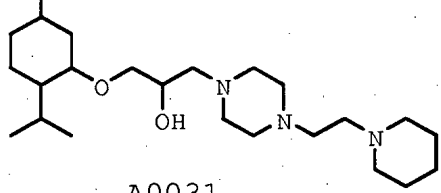
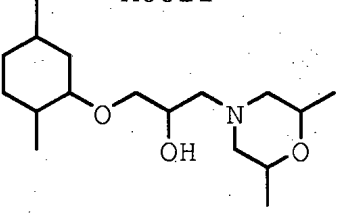
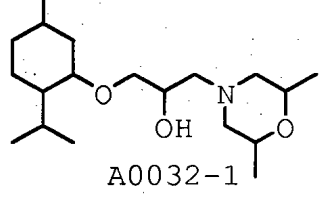
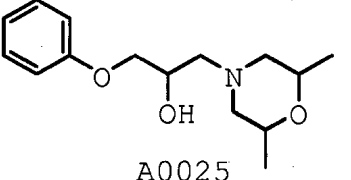
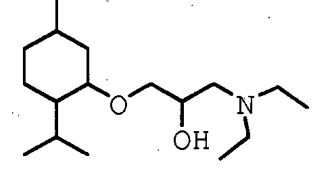
5	 <p>A0014</p>	 <p>A0026</p>
10	 <p>A0015</p>	 <p>A0028</p>
15	 <p>A0017</p>	 <p>A0029</p>
20	 <p>A0020</p>	 <p>A0030</p>
25	 <p>A0021</p>	 <p>A0031</p>
30	 <p>A0022</p>	 <p>A0032-1</p>
35	 <p>A0025</p>	 <p>A0032</p>
40		
45		
50		
55		
60		
65		

Tabla de correspondencia (continuación)

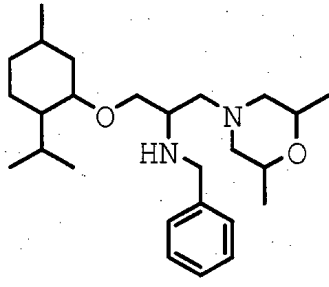
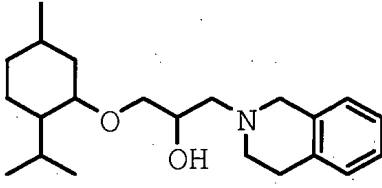
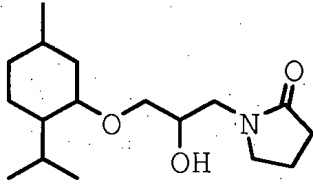
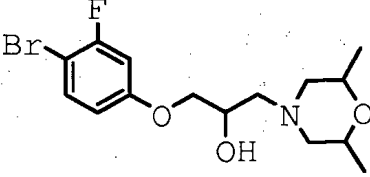
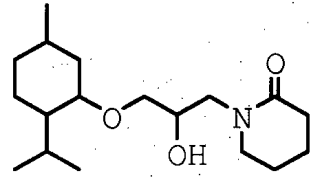
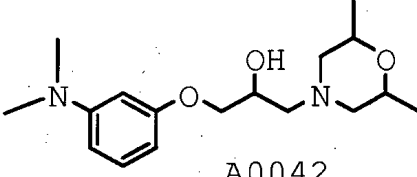
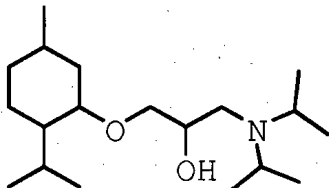
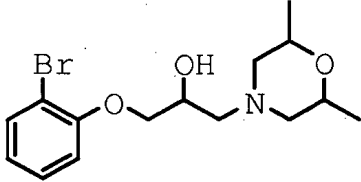
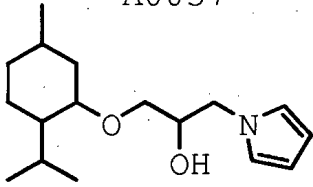
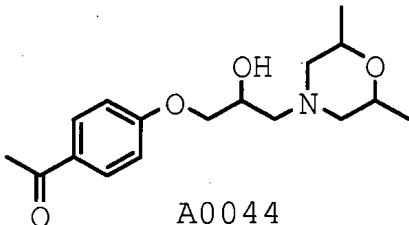
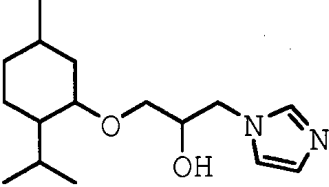
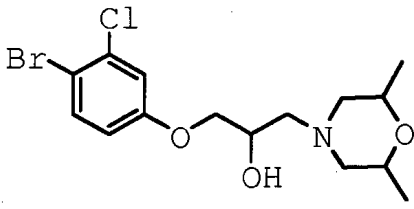
5	 <p>A0033</p>	 <p>A0040</p>
10		
15		
20	 <p>A0035</p>	 <p>A0041</p>
25		
30	 <p>A0036</p>	 <p>A0042</p>
35		
40	 <p>A0037</p>	 <p>A0043</p>
45		
50	 <p>A0038</p>	 <p>A0044</p>
55		
60	 <p>A0039</p>	 <p>A0045</p>
65		

Tabla de correspondencia (continuación)

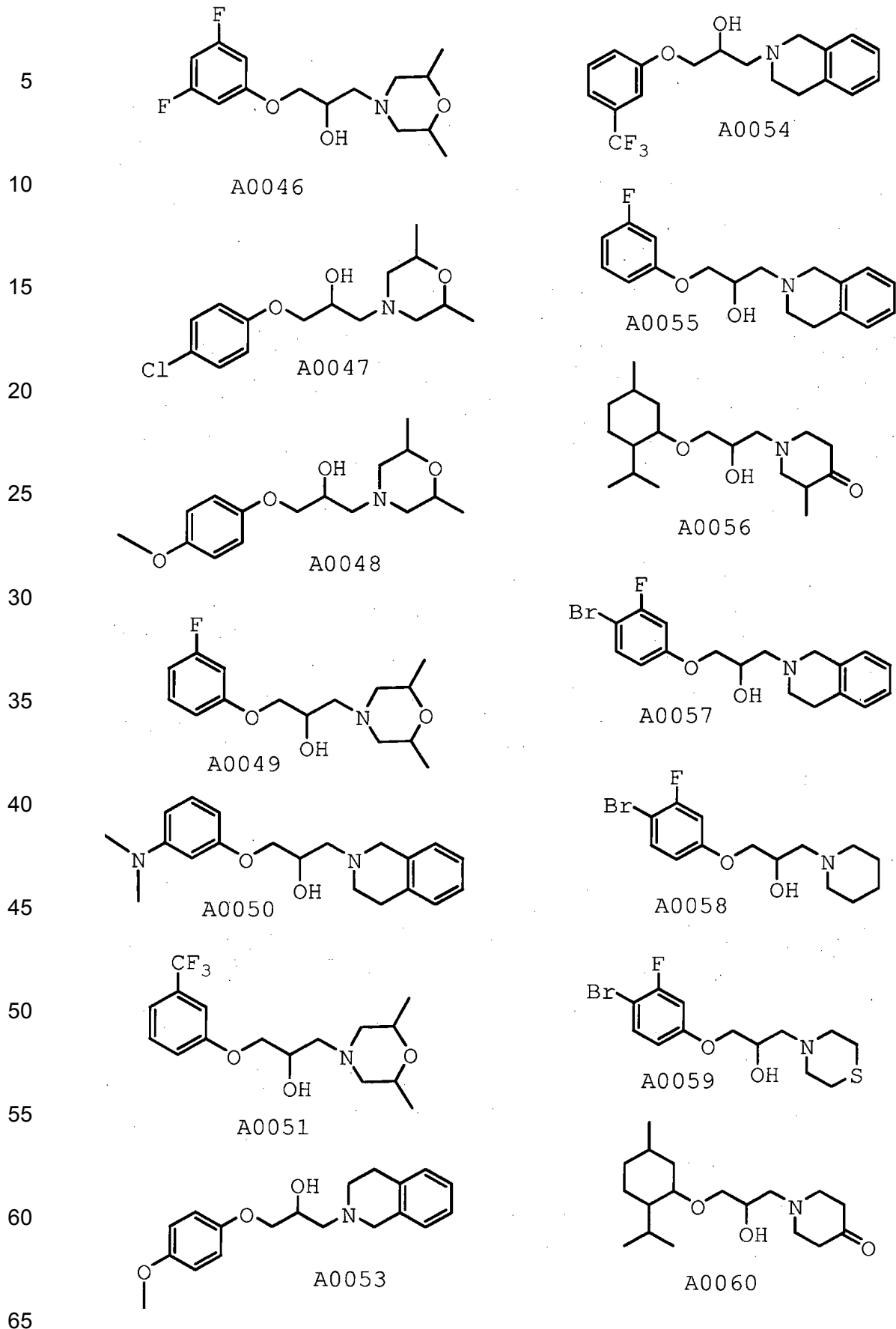
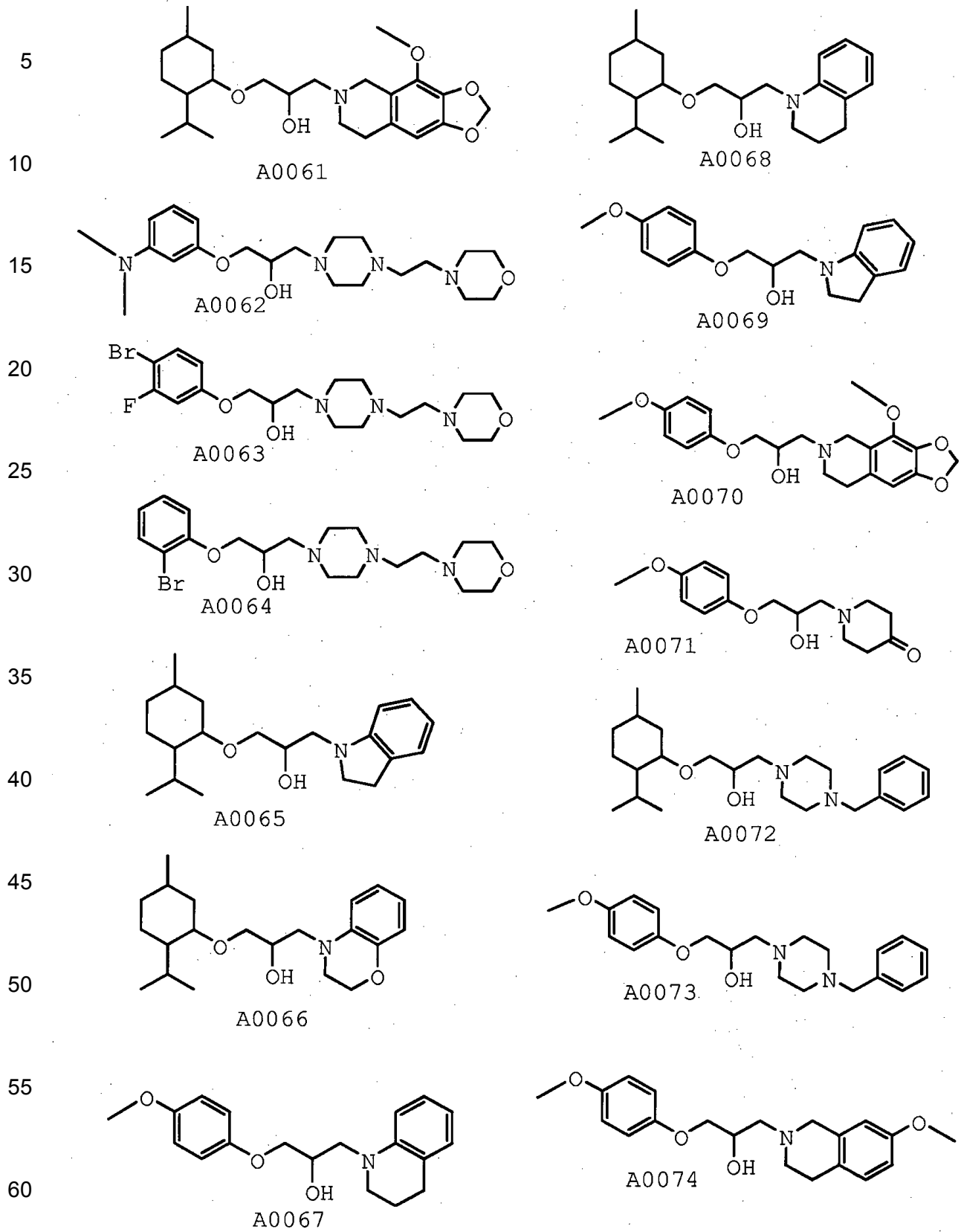
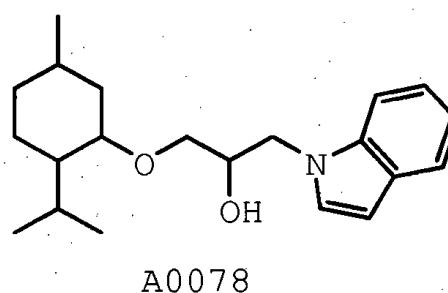
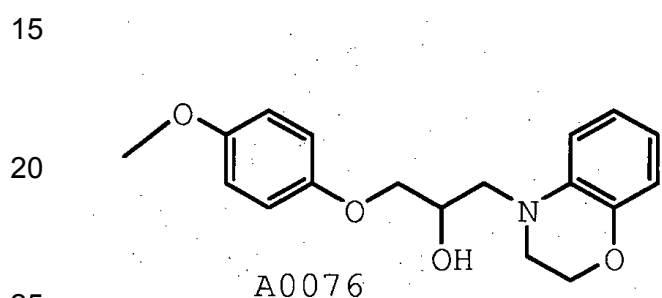
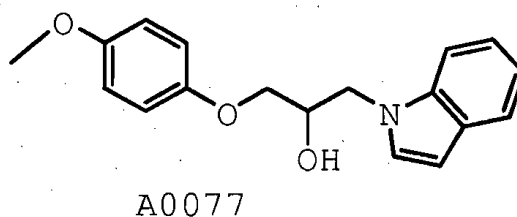
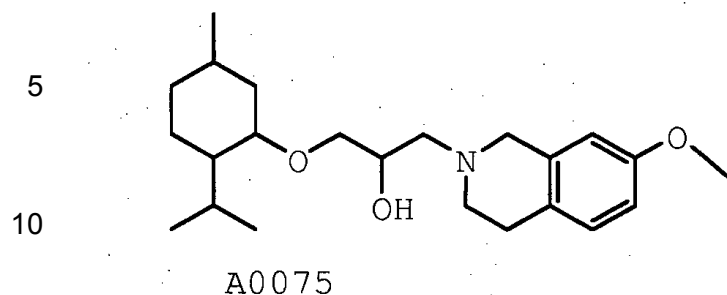


Tabla de correspondencia (continuación)





25

[0107] Sin apartarse del espíritu y alcance de esta invención, un experto en la técnica puede realizar diversos cambios y modificaciones a la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones. Como tales, estos cambios y modificaciones, y pretenden estar adecuada y equitativamente en el rango completo de equivalencia de las siguientes reivindicaciones.

30

EJEMPLO 1: actividad agonista de MOR

35

utilizando el ensayo de unión a GTPyS

[0108] Para evaluar la actividad agonista del receptor opioide μ (MOR) de los compuestos positivos del cribado de FLNA, los compuestos se analizaron en un ensayo de unión a [35 S]GTPyS utilizando membranas estriales. Nuestro estudio anterior ha demostrado que en las membranas estriales, la activación de MOR produce un aumento en la unión de [35 S]GTPyS a Gao (Wang et al., 2005 Neuroscience 135: 247 – 261).

40

[0109] Se homogeneizó el tejido estriatal en 10 volúmenes de tampón HEPES enfriado en hielo de 25 mM, pH 7,4, que contenía 1 mM de EGTA, 100 mM de sacarosa, 50 μ g / ml de leupeptina, 0,04 mM de PMSF, 2 μ g / ml de inhibidor de tripsina de soja y 2 – mercaptoetanol al 0,2 %. Los homogenizados se centrifugaron a 800 X g durante 5 minutos y los sobrenadantes se centrifugaron a 49.000 X g durante 20 minutos. Los pellets resultantes se suspendieron en 10 volúmenes del tampón de reacción, que contenía 25 mM HEPES, pH 7,5, 100 mM de NaCl, 50 μ g / ml de leupeptina, 2 μ g / ml de inhibidor de tripsina de soja, 0,04 mM de PMSF y 2 – mercaptoetanol al 0,2 %.

45

[0110] La preparación de la membrana estriatal resultante (200 μ g) se mezcló y se mantuvo (incubó) a 30 °C durante 5 minutos en el tampón de reacción al igual que el anterior que contenía adicionalmente 1 mM de MgCl₂ y 0,5 nM de [35 S]GTPyS (0,1 μ Ci/ assay PerkinElmer Life and Analytical Sciences) en un volumen total de 250 μ l y se continuó durante 5 minutos en ausencia o presencia de 0,1 – 10 μ M de un compuesto analizado de interés. La reacción se finalizó mediante la dilución con 750 μ l de tampón de reacción enfriado en hielo que contenía 20 mM de MgCl₂ y 1 mM de EGTA y centrifugación inmediata a 16.000 X g durante 5 minutos.

50

[0111] El pellet resultante se solubilizó sometiéndolo a ultrasonidos durante 10 segundos en 0,5 ml de tampón de inmunoprecipitación que contiene digitonina al 0,5 %, colato de sodio al 0,2 % y NP – 40 al 0,5%. Se añadió suero normal de conejo (1 μ l) a 1 ml de lisado y se incubó a 25 °C durante 30 minutos. Los complejos inmunes no específicos se eliminaron por incubación con 25 μ l de perlas de agarosa conjugadas con proteína A / G a 25 °C durante 30 minutos seguido por centrifugación a 5.000 X g a 4 °C durante 5 minutos. El sobrenadante se dividió y se incubó por separado a 25 °C durante 30 minutos con anticuerpos producidos contra las proteínas Gao (1:1.000 diluciones).

55

[0112] Los inmunocomplejos formados de esta manera se recogieron por incubación a 25 °C durante 30 minutos con 40 μ l de perlas de proteína A / G conjugadas con agarosa y se centrifugaron a 5.000 X g a 4 °C durante 5 minutos. El pellet se lavó y se suspendió en tampón que contiene 50 mM de Tris – HCl, pH 8,0, y NP – 40 al 1 %. La radioactividad en la suspensión se determinó por espectrometría de centelleo líquido. La especificidad de la

60

65

activación de MOR de la unión de [³⁵S]GTPγS a Gαo inducida por un compuesto selectivo se definió por la inclusión de 1 μM de β – funaltrexamina (β – FNA; un derivado alquilante de naltrexona que es un antagonista selectivo de MOR). Se utilizó DAMGO (H –Tyr – D – Ala – Gly – N – MePhe – Gly – OH; 1 o 10 μM) como control positivo.

5 [0113] Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla a continuación.

Actividad agonista de MOR del compuesto de unión a FLNA

10 [0114]

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Compuesto de unión a FLNA	Concentración del compuesto de unión a FLNA como agonista					
	0,1 μM	1 μM	1 μM + BFNA	% DAMGO (0,1 μM)	% DAMGO (1 μM)	% DAMGO + BFNA
A3333	170,7 %	328,3 %	65,9 %	88,9 %	101,0 %	136,7 %
A0001	94,3 %	181,7 %	22,2 %	63,1 %	78,9 %	83,8 %
A0002	155,6 %	4 %	6,5 %	104,1 %	86,6 %	24,5 %
A0003	176,8 %	276,0 %	17,1 %	118,3 %	119,9 %	64,5 %
A0004	97,4 %	144,2 %	86,0 %	55,2 %	55,6 %	130,9 %
A0005	179,7 %	239,2 %	23,5 %	105,0 %	89,6 %	45,1 %
A0006	170,0 %	190,9 %	18,2 %	113,8 %	82,9 %	68,7 %
A0007	102,0 %	221,9 %	40,4 %	68,3 %	96,4 %	152,5 %
A0008	163,8 %	235,0 %	133,9 %	109,6 %	102,1 %	505,3 %
A0009	70,2 %	126,4 %	93,9 %	39,8 %	48,7 %	142,9 %
A0010	277,2 %	319,0 %	190,3 %	161,9 %	119,5 %	365,3 %
A0011	236,3 %	287,5 %	47,0 %	158,2 %	124,9 %	177,4 %
A0012	149,3 %	185,7 %	122,4 %	99,9 %	80,7 %	461,9 %
A0013	102,1 %	164,8 %	86,1 %	57,8 %	63,6 %	131,1 %
A0014	147,0 %	174,9 %	140,8 %	83,2 %	67,5 %	214,3 %
A0015	110,9 %	150,1 %	62,5 %	64,8 %	56,2 %	120,0 %
A0017	161,9 %	246,0 %	65,2 %	96,9 %	100,4 %	187,9 %
A0020	168,6 %	217,4 %	67,4 %	100,9 %	88,7 %	194,2 %
A0021	133,3 %	275,3 %	12,1 %	79,8 %	112,4 %	34,9 %
A0022	154,1 %	216,0 %	28,0 %	90,0 %	80,9 %	53,7 %
A0025	58,6 %	138,7 %	52,2 %	33,2 %	54,5 %	198,5 %
A0026	140,7 %	179,8 %	120,8 %	79,7 %	70,7 %	459,3 %
A0028	143,6 %	187,7 %	116,7 %	81,3 %	73,8 %	443,7 %
A0029	173,8 %	206,5 %	22,3 %	98,4 %	81,2 %	84,8 %
A0030	133,4 %	287,8 %	165,2 %	75,5 %	113,2 %	628,1 %
A0031	178,2 %	297,0 %	150,9 %	100,9 %	116,8 %	573,8 %
A0032–1	187,4 %	324,5 %	224,5 %	95,5 %	117,6 %	303,8 %
A0032	226,9 %	257,8 %	133,0 %	115,6 %	93,4 %	180,0 %
A0033	155,8 %	254,6 %	118,2 %	79,4 %	92,2 %	159,9 %
A0035	120,6 %	158,8 %	88,6 %	61,5 %	57,5 %	119,9 %
A0036	144,1 %	167,5 %	63,2 %	73,4 %	60,7 %	85,5 %
A0037	177,9 %	236,2 %	104,6 %	90,7 %	85,6 %	141,5 %
A0038	176,7 %	234,5 %	107,0 %	90,1 %	85,0 %	144,8 %
A0039	267,8 %	339,6 %	173,5 %	136,5 %	123,0 %	234,8 %
A0040	46,1 %	149,0 %	16,7 %	23,5 %	54,0 %	22,6 %
A0041	212,7 %	283,6 %	50,6 %	108,4 %	102,8 %	68,5 %
A0042	147,5 %	233,1 %	89,5 %	75,2 %	84,5 %	121,1 %
A0043	183,3 %	223,8 %	89,1 %	93,4 %	81,1 %	120,6 %
A0044	176,2 %	209,1 %	134,7 %	89,8 %	75,8 %	182,3 %
A0045	143,9 %	274,2 %	99,2 %	73,3 %	99,3 %	134,2 %
A0046	257,5 %	354,1 %	140,0 %	131,2 %	128,3 %	189,4 %
A0047	233,0 %	255,0 %	116,5 %	118,8 %	92,4 %	157,6 %
A0048	233,7 %	302,9 %	167,2 %	119,1 %	109,7 %	226,3 %
A0049	232,3 %	370,3 %	107,1 %	118,4 %	134,2 %	144,9 %
A0050	151,0 %	189,3 %	81,0 %	77,0 %	68,6 %	109,6 %
A0051	290,4 %	386,6 %	211,6 %	148,0 %	140,1 %	286,3 %
A0053	78,5 %	118,2 %	15,1 %	46,5 %	47,5 %	46,2 %
A0054	74,9 %	159,2 %	114,1 %	44,4 %	63,9 %	348,9 %

	A0055	89,8 %	195,2 %	33,5 %	53,2 %	78,4 %	102,4 %
	A0056	115,6 %	129,6 %	17,4 %	74,1 %	56,2 %	43,6 %
	A0057	124,2 %	192,1 %	44,8 %	79,6 %	83,3 %	112,3 %
5	A0058	70,7 %	244,3 %	59,9 %	45,3 %	106,0 %	150,1 %
	A0059	99,2 %	129,9 %	85,7 %	63,5 %	56,4 %	214,8 %
	A0060	99,7 %	158,2 %	14,3 %	63,9 %	68,6 %	35,8 %
	A0061	110,3 %	197,1 %	10,7 %	70,7 %	85,5 %	26,8 %
	A0062	--	--	--	--	--	--
10	A0063	122,8 %	245,8 %	310 %	78,7 %	106,6 %	77,7 %
	A0064	219,2 %	262,9 %	43,7 %	127,4 %	119,7 %	126,7 %
	A0065	197,6 %	266,8 %	44,9 %	126,6 %	115,7 %	112,5 %
	A0066	151,9 %	195,6 %	59,2 %	88,3 %	89,0 %	171,6 %
15	A0067	170,8 %	254,4 %	33,9 %	99,2 %	115,8 %	98,3 %
	A0068	73,9 %	110,4 %	98,1 %	36,8 %	35,2 %	182,0 %
	A0069	122,7 %	244,2 %	29,5 %	71,3 %	111,2 %	85,5 %
	A0070	128,6 %	195,3 %	80,3 %	74,7 %	88,9 %	232,8 %
	A0071	225,7 %	310,9 %	239,4 %	128,2 %	122,9 %	1088,2 %
20	A0072	254,3 %	305,1 %	171,8 %	126,8 %	97,2 %	318,7 %
	A0073	201,7 %	325,7 %	185,8 %	100,5 %	103,7 %	344,7 %
	A0074	--	--	--	--	--	--
	A0075	--	--	--	--	--	--
	A0076	79,8 %	172,6 %	41,2 %	46,4 %	78,6 %	119,4 %
25	A0077	300,1 %	334,7 %	103,5 %	170,5 %	132,3 %	470,5 %
	A0078	250,5 %	289,9 %	147,8 %	124,9 %	92,3 %	274,2 %

EJEMPLO 2: Ensayo de cribado de FLNA basado en FITC – NLX

30 A. Placas de 96 pocillos recubiertas de estreptavidina

[0115] Las placas de 96 pocillos recubiertas de estreptavidina (Reacti-Bind™ NeutrAvidin™ High binding capacity coated 96 – well plate, Pierce–ENDOGEN) se lavaron tres veces con 200 µl de 50 nM de Tris HCl, pH 7,4 según las recomendaciones del fabricante.

35

B. Pentapéptido VAKGL N – biotinilado (Bn – VAKGL) (SEC ID N° 1)

[0116] El péptido Bn – VAKGL (0,5 mg / placa) se disolvió en 50 µl de DMSO y se añadió después a 4450 µl de 50 nM de Tris HCl, pH 7,4, que contenía 100 mM de NaCl e inhibidores de la proteasa (medio de unión) así como 500 µl de superbloc en PBS (Pierce – ENDOGEN) [concentración final para DMSO: 1 %].

40

C. Acoplamiento de péptidos Bn – VAKGL a

la placa recubierta con estreptavidina

45

[0117] Las placas recubiertas con estreptavidina lavadas se pusieron en contacto con 5 µg / pocillo de Bn – VAKGL (100 µl) durante 1 hora (incubados) con agitación constante a 25 °C [50 µl de solución de péptidos a partir de B + 50 µl de medio de unión, concentración final para DMSO: 0,5 %]. Al final de la incubación, la placa se lavó tres veces con 200 µl de 50 mM de Tris HCl enfriado con hielo, pH 7,4.

50

D. Unión de naxolona marcada

con FITC [FITC – NLX] a VAKGL

[0118] Las placas de estreptavidina recubiertas con Bn – VAKGL se incubaron con 10 nM de naloxona marcada con isotiocinato fluorescente (FITC – NLX; Invitrogen) en medio de unión (50 mM de Tris HCl, pH 7,4 que contiene 100 mM de NaCl e inhibidores de la proteasa) durante 30 minutos a 30 °C con agitación constante. El volumen del ensayo final es de 100 µl. Al final de la incubación, la placa se lavó dos veces con 100 µl de 50 mM Tris enfriado con hielo, pH 7,4. La señal unida a FITC – NLX se detectó utilizando un lector de placas multimodo DTX – 880 (Beckman).

60

E. Cribado de análogos químicos terapéuticos

[0119] Los compuestos se disolvieron de forma individual en primer lugar en DMSO al 25 % que contiene 50 mM de Tris HCl, pH 7,4, en una concentración final de 1 mM (asistida por sometimiento a ultrasonidos cuando sea necesario) y después se sembraron en placas de compuesto de 96 pocillos. Para cribar los análogos químicos

65

terapéuticos (nuevos componentes), cada solución del compuesto (1 µl) se añadió a la placa recubierta con Bn – VAKGL con 50 µl / placa de medio de unión seguido inmediatamente con la adición de 50 µl de FITC – NLX (el volumen total de ensayo / pocillo es de 100 µl). La concentración de cribado final para cada compuesto es de 10 µM.

5 **[0120]** Cada placa de cribado incluye un control de vehículo (unión total) así como naloxona (NLX) y / o naltrexona (NTX) como controles positivos. Los compuestos se analizaron en triplicados o cuadruplicados. Se calculó el porcentaje de inhibición de la unión FITC – NLX para cada compuesto. [(Unión total FITC – NLX en vehículo – unión de FITC – NLX en el compuesto) / unión total FITC – NLX en vehículo] x 100 %. Para evaluar la eficacia y potencia de los compuestos seleccionados, los compuestos que consiguen aproximadamente una inhibición del 60 – 70 % en 10 µM se criban adicionalmente en concentraciones de 1 y 0,1 µM.

10 **[0121]** Los resultados de este ensayo de cribado se muestran en la tabla a continuación.

Ensayo de unión de péptidos a FLNA

15 **[0122]**

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Compuesto de unión a FLNA	Concentración del compuesto de unión a FLNA		
	0,01 µM	0,1 µM	1 µM
3333	40,4 %	48,5 %	54,2 %
A0001	39,7 %	45,6 %	52,4 %
A0002	38,7 %	43,7 %	49,9 %
A0003	21,3 %	31,6 %	37,4 %
A0004	40,0 %	43,7 %	47,6 %
A0005	34,2 %	38,2 %	43,8 %
A0006	37,9 %	43,5 %	47,5 %
A0007	39,2 %	46,2 %	52,9 %
A0008	34,5 %	33,5 %	39,8 %
A0009	26,4 %	37,8 %	38,9 %
A0010	36,0 %	36,5 %	39,0 %
A0011	45,7 %	51,1 %	52,8 %
A0012	39,7 %	49,6 %	54,4 %
A0013	30,2 %	40,2 %	47,7 %
A0014	33,8 %	39,7 %	44,7 %
A0015	36,3 %	46,8 %	55,0 %
A0017	29,8 %	38,6 %	44,0 %
A0020	37,8 %	38,8 %	45,8 %
A0021	36,8 %	43,4 %	49,5 %
A0022	41,9 %	49,7 %	56,8 %
A0025	39,0 %	49,8 %	53,2 %
A0026	36,4 %	42,4 %	49,2 %
A0028	39,5 %	43,8 %	50,5 %
A0029	44,4 %	44,4 %	50,8 %
A0030	35,6 %	44,4 %	48,9 %
A0031	40,8 %	47,6 %	52,9 %
A0032-1	35,6 %	43,9 %	50,0 %
A0032	43,0 %	50,3 %	54,5 %
A0033	46,4 %	51,8 %	56,5 %
A0035	40,3 %	45,5 %	54,9 %
A0036	45,6 %	50,1 %	54,4 %
A0037	49,3 %	51,3 %	56,8 %
A0038	46,4 %	52,3 %	56,6 %
A0039	49,0 %	53,5 %	60,3 %
A0040	45,0 %	50,4 %	56,3 %
A0041	45,8 %	51,7 %	56,9 %
A0042	47,2 %	48,3 %	55,8 %
A0043	46,4 %	48,9 %	51,8 %
A0044	32,4 %	36,9 %	39,6 %
A0045	28,1 %	35,0 %	37,8 %
A0046	34,3 %	38,4 %	40,9 %
A0047	40,9 %	42,9 %	44,5 %
A0048	38,5 %	44,0 %	46,9 %

	Compuesto de unión a FLNA	Concentración del compuesto de unión a FLNA		
		0,01 μM	0,1 μM	1 μM
5	A0050	42,9 %	49,8 %	52,1 %
	A0051	45,9 %	45,4 %	52,1 %
	A0053	34,8 %	40,0 %	46,9 %
	A0054	28,7 %	35,8 %	41,4 %
10	A0055	28,1 %	32,4 %	41,8 %
	A0056	34,4 %	40,9 %	41,3 %
	A0057	29,1 %	37,0 %	43,4 %
	A0058	28,9 %	36,6 %	42,1 %
	A0059	27,4 %	36,6 %	38,7 %
15	A0060	32,4 %	39,0 %	42,0 %
	A0061	27,5 %	38,9 %	42,8 %
	A0062	--	--	--
	A0063	21,2 %	31,0 %	38,8 %
20	A0064	41,8 %	46,2 %	53,6 %
	A0065	38,7 %	50,0 %	50,8 %
	A0066	36,7 %	45,4 %	53,7 %
	A0067	32,7 %	39,1 %	44,3 %
	A0068	51,9 %	54,2 %	58,3 %
25	A0069	32,0 %	40,4 %	46,1 %
	A0070	32,9 %	39,1 %	41,7 %
	A0071	44,7 %	46,8 %	53,9 %
	A0072	45,5 %	52,2 %	59,4 %
	A0073	47,3 %	54,8 %	59,7 %
30	A0074	--	--	--
	A0075	--	--	--
	A0076	36,1 %	40,0 %	44,9 %

EJEMPLO 3: Test de la retirada de cola

- 35 **[0123]** Se utilizó el test de la “retirada de la cola” de ratón para analizar la actividad antinociceptiva relativa de las composiciones que contienen un compuesto que va a ser analizado. Este ensayo fue básicamente el descrito por Xie et al., 2005 J. Neurosci 25: 409 – 416.
- 40 **[0124]** El test de la retirada de la cola de ratón en agua caliente se realizó colocando el tercer distal de la cola en un baño de agua mantenido a 52 °C. La latencia hasta la retirada de la cola se determinó y se comparó entre los tratamientos. Se utilizó un límite de 10 segundos para evitar el daño tisular. Los datos se convirtieron en porcentajes de antinocicepción por la siguiente fórmula: (respuesta de latencia – latencia basal) / (límite – latencia basal) x 100 para generar curvas dosis – respuesta. El análisis de regresión lineal del log de las curvas dosis – respuesta se utilizó para calcular las dosis A_{50} (dosis que dio lugar a un efecto antinociceptivo del 50 %) e intervalos de confianza del 95 % (CIs). La potencia relativa se determinó como una relación de los valores A_{50} . La importancia de la potencia relativa y los intervalos de confianza se determinaron aplicando la prueba t a $p < 0,05$.
- 45 **[0125]** Para evaluar la tolerancia al efecto antinociceptivo, el compuesto se administró dos veces al día durante 7 días en una dosis A_{90} (dosis que da lugar a un efecto antinociceptivo del 90 % en el test de la retirada de cola en agua caliente a 52 °C), y el test de la retirada de cola se realizó diariamente después de la dosis de la mañana. Una reducción significativa en la latencia de la retirada de cola en los días posteriores en comparación con la administración del día 1 de la dosis A_{90} indica tolerancia antinociceptiva.
- 50 **[0126]** La morfina administrada por vía oral exhibió un valor A_{50} de 61,8 (52,4 – 72,9) mg / kg, y una cantidad media máxima de antinocicepción del 43 % en 56 mg / kg en 20 minutos. El compuesto administrado por vía oral A0011 exhibió una cantidad media máxima de antinocicepción del 38 % en 56 mg / kg en 10 minutos, mientras que los compuestos A0021, A0049, y A0065 exhibieron el 25 %, 45 % y 25 %, respectivamente, tras la dosis oral en 56 mg / kg. Los compuestos A0041 y A0064 exhibieron el 12 %, y 50 %, respectivamente, tras las dosificaciones de 32 mg / kg después de 10 – 15 minutos y 30 – 50 minutos, respectivamente.

EJEMPLO 4: Prueba de dependencia

- 65 **[0127]** En el día 8, 16 – 20 horas después de la última administración de una composición de ensayo, a los animales se les dio naloxona para precipitar la retirada (10 mg / kg, s.c) antes de ser colocados en una cámara de observación durante 1 hora. Se utilizó una escala adaptada de MacRae et al., 1997 Psychobiology 25: 77 – 82 para

cuantificar cuatro categorías de comportamientos de abstinencia: temblores de “perro mojado”, temblores en la pata, movimientos de la boca, y limpieza de oídos. Se sumaron las puntuaciones para obtener una puntuación total de retirada en la prueba de 1 hora.

5 EJEMPLO 5: Cambio Gs / Go relativo

10 **[0128]** En este conjunto de estudios, los métodos de cultivo organotípicos de cortes en el cerebro de la rata fueron modificados de aquellos publicados previamente (Adamchik et al., 2000 Brain Res Protoc 5: 153 – 158; Stoppini et al., 1991 J Neurosci Methods 37: 173 – 182). Los cortes estriatales (grosor de 200 µM) se prepararon utilizando un cortador de tejidos McIlwain (Mickle Laboratory Engineering Co., Surrey, UK). Los cortes se transfirieron cuidadosamente a insertos de cultivo porosos estériles (0,4 µm, Millicell – CM) utilizando el extremo trasero de una pipeta Pasteur de vidrio. Cada unidad de inserción de cultivo contenía 2 cortes y se colocó en un pocillo de placa de cultivo de 12 pocillos. Cada pocillo contiene 1,5 ml de medio de cultivo compuesto por 50 % de MEM con sales de Earl, 2 mM de L – glutamina, 25 % de solución salina equilibrada de Earl, 6,5 g / l de D – glucosa, 20 % de suero bovino fetal, 5 % de suero de caballo, 25 mM de tampón HEPES, 50 mg / ml de estreptomycin y 50 mg / ml de penicilina. El valor del pH se ajustó a 7,2 con tampón HEPES.

20 **[0129]** Los cultivos se incubaron en primer lugar durante 2 días para minimizar el impacto de las lesiones causadas por la preparación del corte. La configuración de la incubadora durante el experimento fue 36 °C con 5 % de CO₂. Para inducir la tolerancia, el medio de cultivo se eliminó y el inserto de cultivo que contenía los cortes se enjuagó cuidadosamente dos veces con solución salina tamponada de fosfato con agua caliente (37 °C) (pH 7,2) antes de la incubación en 0,1 % de medio de cultivo que contiene suero bovino fetal con 100 µM de morfina durante 1 hora dos veces al día (de 9 – 10 AM y 3 – 4 PM) durante 7 días.

25 **[0130]** Los cortes se devolvieron al medio de cultivo con un suero normal después de cada exposición al fármaco. Los tejidos se recogieron 16 horas después de la última exposición al fármaco por centrifugación.

30 **[0131]** Para determinar el acoplamiento de la proteína G a MOR, los cortes se homogeneizaron para generar membranas sinápticas. Las membranas sinápticas (400 µg) se incubaron con 10 µM de oxiconona o solución de Krebs – Ringer durante 10 minutos antes de la solubilización en 250 µl de tampón de inmunoprecipitación (25 mM HEPES, pH 7,5; 200 mM de NaCl, 1 mM EDTA, 50 µg / ml de leupeptina, 10 µg / ml de aprotinina, 2 µg / ml de inhibidor de tripsina de soja, 0,04 mM de PMSF y mezcla de inhibidores de la proteína fosfatasa). Después de la centrifugación, los lisados de la membrana estriatal se inmunoprecipitaron con anti – Gas / olf o Gao inmovilizados conjugados de con perlas de agarosa con proteína G inmovilizadas. El nivel de MOR en los inmunoprecipitados anti – Gas / olf o Gao se determinó por transferencia Western utilizando anticuerpos anti MOR específicos.

40 **[0132]** Para medir la magnitud de la inhibición mediada por MOR de la producción de cAMP, los cortes cerebrales se incubaron con solución de Krebs – Ringer (basal), 1 µM DAMGO, 1 µM de forskolina o 1 µM DAMGO + 1 µM de forskolina durante 10 minutos a 37 °C en presencia de 100 µM del inhibidor de la fosfodiesterasa IBMX. Los tejidos se homogeneizaron sometiendo a ultrasonidos y el precipitado de proteína con TCA 1 M. El sobrenadante obtenido tras la centrifugación se neutralizó utilizando 50 mM de Tris, pH 9,0. El nivel de cAMP en el lisado cerebral se midió por un kit de ensayo de cAMP (PerkinElmer Life Science, Boston) según las instrucciones del fabricante.

Condición	Gs / olf	Go	Relación acoplada a Gs / Go
Vehículo			
Media	330,7	1996,4	0,173
SEM	34,6	192,0	0,34
Oxiconona, 10 µM			
Media	1425,2	900,4	1,588
SEM	77,8	26,2	0,103
3333, 10 µM			
Media	1079,0	1426,3	0,761
SEM	66,2	46,5	0,070
3333, 100 µM			
Media	1064,8	1418,8	0,756
SEM	94,2	82,9	0,077

60 EJEMPLO 6: Carragenina inducida

Dolor inflamatorio agudo

65 **[0133]** Para analizar la actividad antinociceptiva de los compuestos en condiciones inflamatorias agudas, la latencia de la retirada de la pata de un estímulo térmico nocivo se determina antes y 3 horas después de la inyección de una solución de 50 µl del 2% de carragenina en la superficie plantar de la pata trasera (Mogil et al. 1999 Pain 80: 67 – 82). Los animales se colocaron en cajas de plexiglás en la parte superior de una placa de vidrio mantenidas a

30 °C y se dejaron que se habituasen durante dos sesiones (– 24 horas y –1 hora). Cada sesión de habituación tiene una duración aproximada de 45 – 60 minutos.

5 **[0134]** Para el nivel basal de las latencias de retirada de la pata, se aplicó una fuente de calor por infrarrojos (modelo Ugo Basile 37370) a la placa de vidrio sobre la superficie plantar de la pata trasera derecha con el foco del haz de luz no mayor a un diámetro de 3 a 5 mm. Se registró el tiempo de retirada de la pata trasera a partir de una fuente de calor. Se utilizó un corte máximo de 30 segundos para prevenir el daño tisular. La intensidad del haz se ajusta de manera que las latencias de nivel basal son de aproximadamente 15 segundos. Se restableció el nivel basal post – carragenina 3 horas después de las inyecciones de carragenina y se analizaron solo los animales con una disminución significativa en la latencia de retirada de la pata trasera del estímulo térmico (hipersensibilidad térmica). A los animales se les administró compuestos, y las latencias de retirada de la pata trasera se analizan en varios intervalos después de la inyección hasta que la respuesta a los fármacos caiga por debajo de – 20 % MPE.

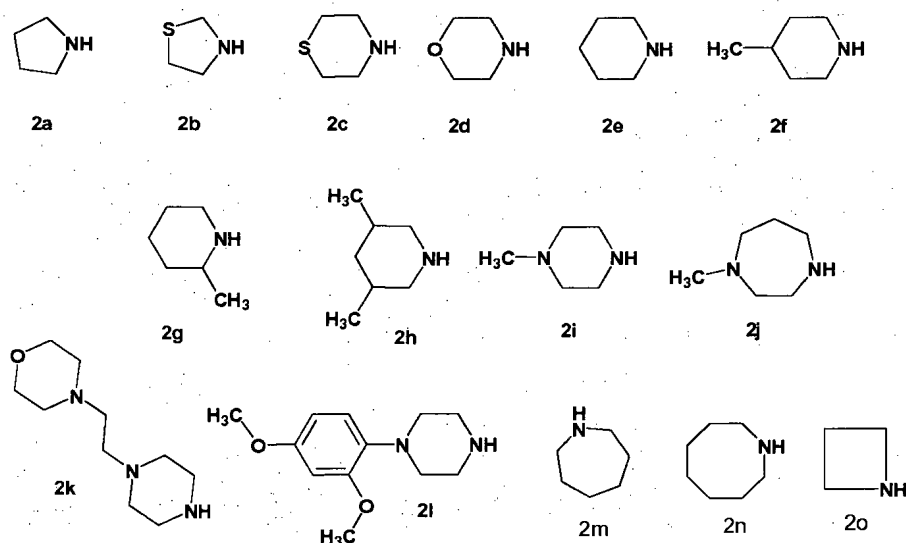
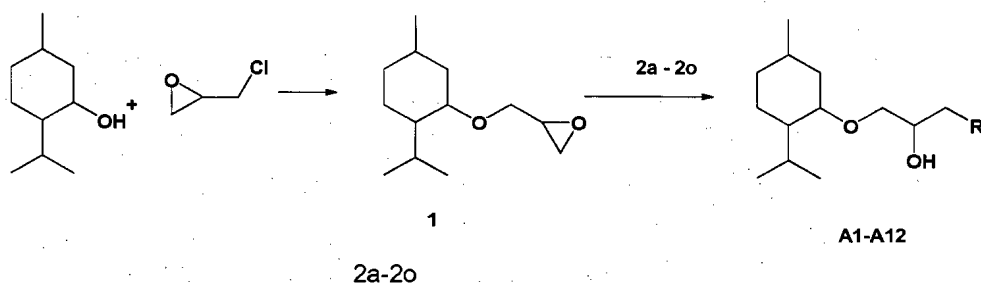
15 **[0135]** La antihiperalgnesia (hipersensibilidad térmica) y la antinocicepción se calculan de la siguiente manera: porcentaje de actividad = 100 [(prueba de retirada de la pata de latencia – latencia de retirada de la pata del nivel basal post – carragenina) / (latencia de retirada de la pata del nivel basal pre – carragenina– latencia de la retirada de la pata del nivel basal post – carragenina)].

20 **[0136]** Se determinó el edema de la pata utilizando un pletismómetro (Ugo Basile) en los ratones sometidos a la prueba de latencia térmica. Se midieron los volúmenes de las patas para las patas trasera izquierda y derecha en la conclusión de la prueba de latencia térmica (120 minutos tras la administración del fármaco).

Síntesis de compuestos

25 **[0137]** Se puede sintetizar fácilmente un compuesto útil de la presente. A continuación se muestra un esquema sintético ilustrativo de la preparación de compuestos que contienen dos enlaces sulfonilo, un enlace sulfonilo y un enlace carbonilo. Este esquema puede ser adaptado fácilmente para la preparación de compuestos que contienen dos enlaces carbonilo, un enlace carbonilo y un enlace sulfonilo en las configuraciones opuestas a las mostradas. Se describen a continuación síntesis más detalladas.

Esquema 1

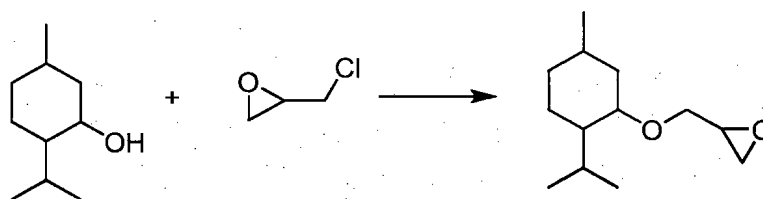


Preparación del compuesto 1

[0138]

5

10



15

D – mentol
 $C_{10}H_{20}O$
 P. mol: 156,27

Epiclorhidrina
 C_3H_5ClO
 P. mol: 92,52

1
 $C_{13}H_{24}O_2$
 P. mol: 212,33

20

25

[0139] Se cargó un matraz con D – mentol (10 g, 64 mmol), 40 mL de tolueno, y $AlCl_3$ (0,68 g, 5,12 mmol). La temperatura de la mezcla se elevó a 160 °C. Después, se añadió epiclorhidrina (5,9 g, 64 mmol) con agitación durante 1 hora. A continuación, se añadió NaOH (50%) (10,24 g, 128 mmol) con agitación a una temperatura de 75 °C durante la noche (18 horas). Después de este tratamiento, se añadieron 5 mL de agua a la mezcla. A continuación, la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo (15 mL en total de acetato de etilo) y la fase orgánica extraída se combinó, se secó, y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice para obtener el producto purificado, un aceite incoloro (TLC confirmado, 12,8 g, rendimiento: 94 %).

30

[0140] 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,793 ~ 1,019 (m, 13H), 1,237 ~ 1,402 (m, 3H), 1,602 ~ 1,684 (m, 1H), 2,054 ~ 2,124 (m, 1H), 2,227 ~ 2,275 (m, 1H), 2,605 ~ 2,644 (m, 1H), 2,801 ~ 2,839 (m, 1H), 3,098 ~ 3,185 (m, 2H), 3,367 ~ 3,409 (m, 0,5 H), 3,583 ~ 3,603 (m, 1H), 3,801 ~ 3,837 (m, 0,5 H).

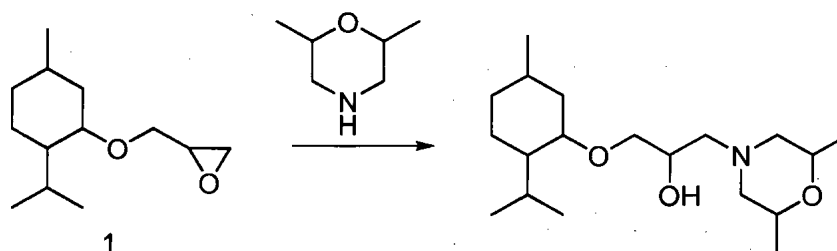
Preparación del compuesto 3333

[0141]

35

40

45



1
 $C_{13}H_{24}O_2$
 P. mol: 212,33

3333
 $C_{19}H_{37}NO_3$
 P. mol: 327,28

50

55

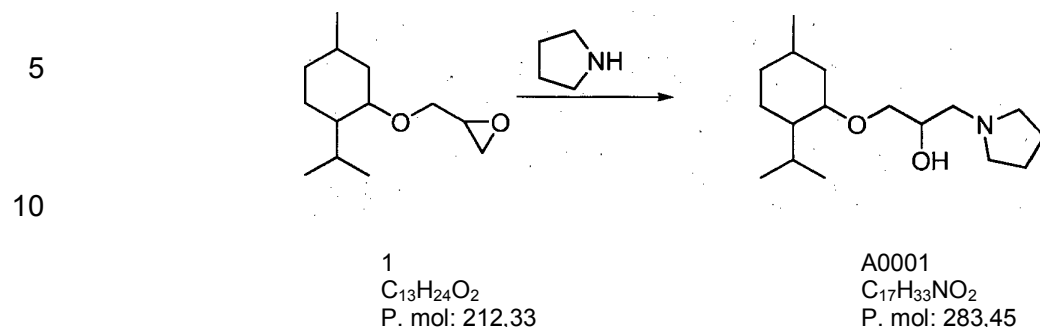
[0142] Una mezcla del compuesto 1 (490 mg, 2,311 mmol), 2,6 - dimetilmorfolina (532 mg, 4,632 mmol) y H_2O (0,4 ml) se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para proporcionar 701 mg de producto crudo en forma de líquido amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 290 mg del producto deseado (rendimiento: 38,4%) y 111,9 mg de un isómero no identificado (rendimiento: 14,7%).

Preparación del compuesto A0001

60

[0143]

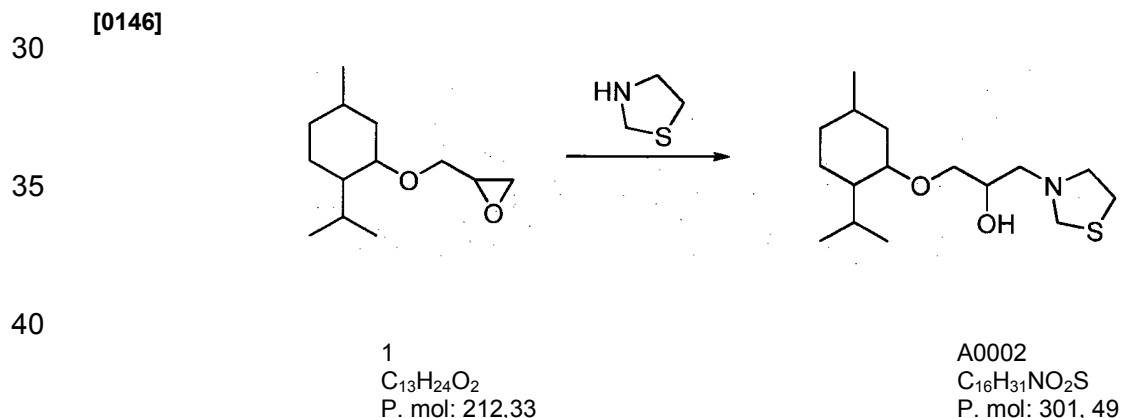
65



20 [0144] Una mezcla del compuesto **1** (200 mg, 0,94 mmol) y pirrolidina (66,9 mg, 0,94 mmol) en 0,1 mL de agua se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. Entonces, se añadieron 3 mL de H₂O y 5 mL de acetato de etilo a la mezcla, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró para obtener una sustancia oleosa. A continuación, el producto crudo se purificó por columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 30: 1) para obtener 126 mg del producto del título (¹H RMN y MS confirmados, rendimiento 47 %).

25 [0145] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,844 - 3,833 (m, 1H); 3,667 ~ 3,589 (m, 1H); 3,322 ~ 3,270 (m, 1H); 3,09 ~ 3,03 (td, J = 10,8, 4 Hz, 1H); 2,695 ~ 2,655 (m, 2H); 2,542 ~ 2,511 (m, 2H); 2,466 ~ 2,425 (m, 1H); 2,224 ~ 2,107 (m, 2H); 1,795 ~ 1,602 (m, 6H); 1,381 ~ 1,234 (m, 3H); 0,977 ~ 0,762 (m, 12H). MS (ESI) calculado para C₁₇H₃₃NO₂ (m / z): 283,25. encontrado: 284,4 [M + 1]⁺

Preparación del compuesto A0002



50 [0147] Una mezcla del compuesto **1** (200 mg, 0,94 mmol) y tiazolidina (83,81 mg, 0,94 mmol) en 0,1 mL de agua se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 3 mL de H₂O y 5 mL de acetato de etilo a la mezcla. La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró para obtener una sustancia oleosa. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 30: 1) para proporcionar 126 mg de producto del título (¹H NMR y MS confirmados, rendimiento del 41 %).

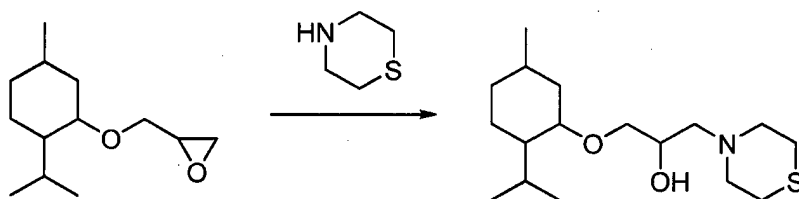
55 [0148] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 4,091 (s, 2H); 3,876 (br, 1H); 3,704 ~ 3,581 (m, 1H); 3,371 ~ 3,286 (m, 1H); 3,184 ~ 3,059 (m, 3 H); 2,952 ~ 2,843 (m, 3 H); 2,578 ~ 2,539 (m, 1 H); 2,428 ~ 2,371 (m, 1H); 2,173 ~ 2,072 (m, 2H); 1,664 ~ 1,602 (m, 2H); 1,423 ~ 1,186 (m, 3H); 0,983 ~ 0,765 (m, 12H). MS (ESI) calculado para C₁₆H₃₁NO₂S (m / z): 301,21. Encontrado 302,3 [M + 1]⁺

Preparación del compuesto A0003

60 [0149]

65

5



10

1
C₁₃H₂₄O₂
P. mol: 212,33

A0003
C₁₇H₃₃NO₂S
P. mol: 315, 51

15 **[0150]** Una mezcla del compuesto **1** (200 mg, 0,94 mmol) y tiomorfolina (83,81 mg, 0,94 mmol) en 0,1 mL de agua se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 3 mL de H₂O y 5 mL de acetato de etilo a la mezcla. La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró para obtener una sustancia oleosa. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 30: 1) para proporcionar 125 mg de producto del título (¹H NMR y MS confirmados, rendimiento del 76 %).

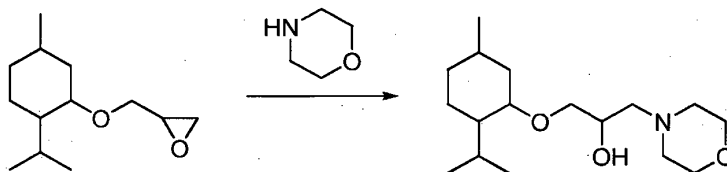
20 **[0151]** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,83 ~ 3,80 (m, 1H); 3,63 ~ 3,60 (m, 1H); 3,30 ~ 2,26 (m, 1H); 3,10 ~ 3,03 (td, J = 10,8, 4,0 Hz, 1H); 2,90 ~ 2,85 (m, 2H); 2,73 ~ 2,65 (m, 5H); 2,48 ~ 2,36 (m, 2H); 2,18 ~ 2,16 (m, 1H); 2,10 ~ 2,06 (m, 1H); 1,16 ~ 1,58 (m, 2H); 1,26 ~ 1,24 (m, 3H); 0,97 ~ 0,76 (m, 12H). MS (ESI) calculado para C₁₇H₃₃NO₂S (m / z): 315,22. Encontrado: 316,4 [M + 1]⁺

25

Preparación del compuesto A0004

[0152]

30



35

40

1
C₁₃H₂₄O₂
P. mol: 212,33

A0004
C₁₇H₃₃NO₃
P. mol: 299, 45

45 **[0153]** Una mezcla del compuesto **1** (200 mg, 0,94 mmol) y morfolina (81,9 mg, 0,94 mmol) en 0,1 mL de agua se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 3 mL de H₂O y 5 mL de acetato de etilo a la mezcla. La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró para obtener una sustancia oleosa. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 30: 1) para proporcionar 124 mg de producto del título (¹H NMR y MS confirmados, rendimiento del 44 %).

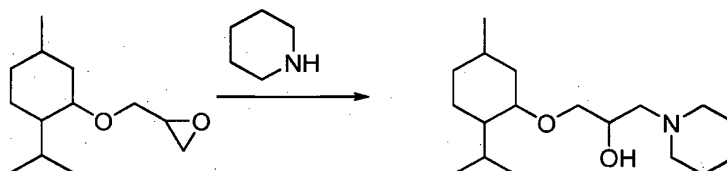
50 **[0154]** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,92 ~ 3,83 (m, 1H); 3,72 ~ 3,60 (m, 5 H); 3,32 ~ 3,30 (m, 1H); 3,09 ~ 3,03 (td, J = 10,8, 4,0 Hz, 1H); 2,68 ~ 2,59 (m, 2H); 2,50 ~ 2,42 (m, 4H); 2,24 ~ 2,16 (m, 1H); 2,12 ~ 2,07 (m, 1H); 1,67 ~ 1,59 (m, 2H); 1,38 ~ 1,20 (m, 3H); 0,98 ~ 0,76 (m, 12H). MS (ESI) calculado para C₁₇H₃₃NO₃ (m / z): 299,25. Encontrado: 300,4 [M + 1]⁺

55

Preparación del compuesto A0005

[0155]

60



65

1
 $C_{13}H_{24}O_2$
 P. mol: 212,33

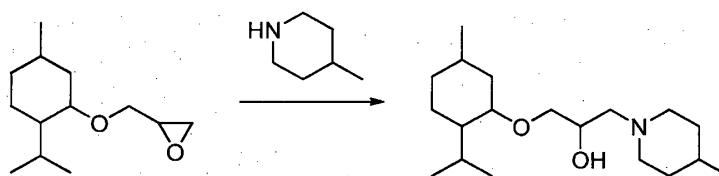
A0005
 $C_{18}H_{35}NO_2$
 P. mol: 297, 27

5
 [0156] Una mezcla del compuesto 1 (200 mg, 0,94 mmol) y piperidina (80 mg, 0,94 mmol) en 0,1 mL de agua se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 3 mL de H_2O y 5 mL de acetato de etilo a la mezcla. La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró para obtener una sustancia oleosa. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 30: 1) para proporcionar 154 mg de producto del título (1H NMR y MS confirmados, rendimiento del 55 %).

10
 [0157] 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 3,92 ~ 3,73 (m, 1H); 3,66 ~ 3,63 (m, 1H); 3,34 ~ 2,23 (m, 1H); 3,09 ~ 2,95 (td, J = 10,8, 4,0 Hz, 1H); 2,60 (br, 2H) 2,44 ~ 2,37 (m, 4H); 2,21 ~ 2,10 (m, 2H); 1,78 (br, 1H); 1,67 ~ 1,59 (m, 5H); 1,50 ~ 1,45 (m, 2H); 1,28 ~ 1,25 (m, 3H); 1,00 ~ 0,78 (m, 12H). MS (ESI) calculado para $C_{18}H_{35}NO_2$ (m / z): 2,97.27. encontrado: 2.98.4 $[M + 1]^+$

Preparación del compuesto A0006

[0158]



30
 1
 $C_{13}H_{24}O_2$
 P. mol: 212,33

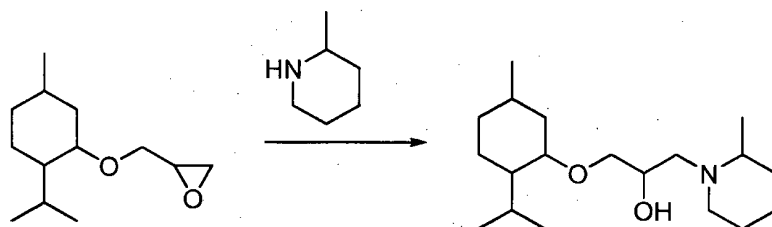
A0006
 $C_{19}H_{37}NO_2$
 P. mol: 311, 5

35
 [0159] Una mezcla del compuesto 1 (200 mg, 0,94 mmol) y 4 - metilpiperidina (93,21 mg, 0,94 mmol) en 0,1 mL de agua se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 3 mL de H_2O y 5 mL de acetato de etilo a la mezcla. La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró para obtener una sustancia oleosa. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 30: 1) para proporcionar 104 mg de producto del título (1H NMR y MS confirmados, rendimiento del 56 %).

40
 [0160] 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 3,85 (m, 1H); 3,67 ~ 3,62 (m, 1H); 3,34 ~ 3,29 (m, 1H); 3,09 ~ 3,03 (td, J = 10,8, 4 Hz, 1H); 2,97 ~ 2,95 (m, 1H); 2,82 ~ 2,80 (m, 1H); 2,44 ~ 2,39 (m, 2H); 2,24 ~ 2,20 (m, 2H); 2,13 ~ 2,10 (d, J = 12 Hz, 1H); 1,96 (t, J = 12 Hz, 1H); 1,69 ~ 1,61 (m, 4H); 1,40 ~ 1,21 (m, 6H); 1,00 ~ 0,79 (m, 15H). MS (ESI) calculado para $C_{19}H_{37}NO_2$ (m / z): 311.28. Encontrado: 312,2 $[M + 1]^+$

Preparación del compuesto A0007

[0161]



60
 1
 $C_{13}H_{24}O_2$
 P. mol: 212,33

A0007
 $C_{19}H_{37}NO_2$
 P. mol: 311, 5

65
 [0162] Una mezcla del compuesto 1 (200 mg, 0,94 mmol) y 2 - metilpiperidina (93,2 mg, 0,94 mmol) en 0,1 mL de agua se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 3 mL de H_2O y 5 mL de acetato de etilo a la mezcla. La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró para obtener una sustancia oleosa. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 30: 1) para proporcionar 78 mg de producto del título (1H NMR y MS confirmados, rendimiento del 27 %).

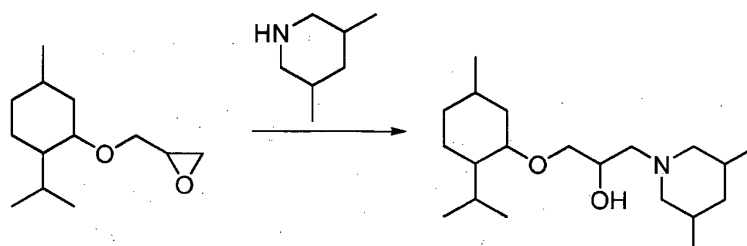
[0163] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 3,84 ~ 3,73 (m, 1H); 3,67 ~ 3,59 (m, 1H); 3,33 ~ 3,24 (m, 1H); 3,09 ~ 2,95 (m, 1H); 2,80 ~ 2,59 (m, 1H); 2,45 ~ 2,05 (m, 4H); 1,80 ~ 1,45 (m, 8H); 1,40 ~ 1,20 (m, 4H); 1,06 ~ 1,04 (m, 3H); 0,99 ~ 0,77 (m, 12H). MS (ESI) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{NO}_2$ (m / z): 311,28. Encontrado: 312,1 $[\text{M} + 1]^+$

5 Preparación del compuesto A0008

[0164]

10

15



1

20

A0007
 $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2$
P. mol: 212,33

$\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{NO}_2$
P. mol: 325,53

25

[0165] Una mezcla del compuesto **1** (200 mg, 0,94 mmol) y 3,5 - dimetilpiperidina (106,6 mg, 0,94 mmol) en 0,1 mL de agua se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 3 mL de H_2O y 5 mL de acetato de etilo a la mezcla. La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró para obtener una sustancia oleosa. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1: 100) para proporcionar 191 mg de producto del título (^1H NMR y MS confirmados, rendimiento del 62,4 %).

30

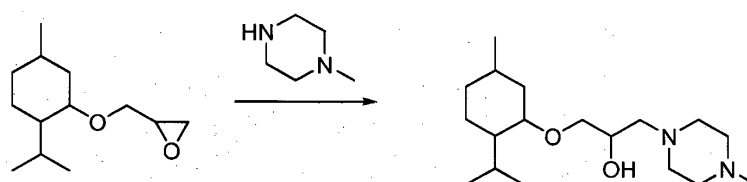
[0166] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 3,87 ~ 3,85 (m, 1H); 3,67 ~ 3,63 (m, 1H); 3,34 ~ 3,27 (m, 1H); 3,09 ~ 2,95 (td, $J = 10,8, 4$ Hz, 1H); 2,92 ~ 2,89 (m, 1H); 2,77 ~ 2,75 (m, 1H); 2,43 ~ 2,38 (m, 2 H); 2,29 ~ 2,18 (m, 1H); 2,03 ~ 2,10 (m, 1H); 1,76 ~ 1,61 (m, 6 H); 1,50 ~ 1,45 (m, 1H); 1,42 ~ 1,21 (m, 3H); 1,06 ~ 0,54 (m, 18H); 0,56 ~ 0,54 (m, 1H). MS (ESI) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{NO}_2$ (m / z): 325,30, encontrado: 326,5 $[\text{M} + 1]^+$

Preparación de compuesto A0009

35

[0167]

40



45

1
 $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2$
P. mol: 212,33

A0008
 $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$
P. mol: 312,49

50

[0168] Una mezcla del compuesto **1** (200 mg, 0,94 mmol) y 1 - metilpiperidina (94,2 mg, 0,94 mmol) en 0,1 mL de agua se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 3 mL de H_2O y 5 mL de acetato de etilo a la mezcla. La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró para obtener una sustancia oleosa. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 30: 1) para proporcionar 56 mg de producto del título (^1H NMR y MS confirmados, rendimiento del 19 %).

55

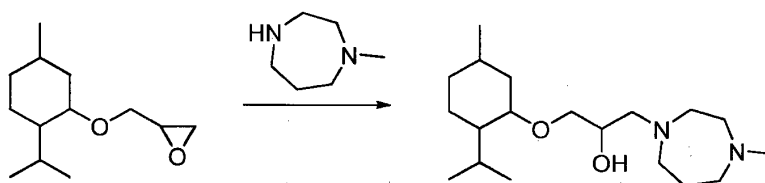
[0169] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 3,89 ~ 3,86 (m, 1H); 3,68 ~ 3,60 (m, 1H); 3,34 ~ 3,30 (m, 1H); 3,11 ~ 3,5 (td, $J = 10,8, 4,4$ Hz, 1H); 2,70 (m, 2 H); 2,53 ~ 2,41 (m, 7H); 2,31 (s, 3H); 2,23 ~ 2,10 (m, 3H); 1,68 ~ 1,61 (m, 2H); 1,37 ~ 1,24 (m, 3H); 1,00 ~ 0,79 (m, 12H); MS (ESI) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$ (m / z): 312,28,. Encontrado: 313,5 $[\text{M} + 1]^+$

60 Preparación de compuesto A0010

[0170]

65

5



10

1
 $C_{13}H_{24}O_2$
 P. mol: 212,33

A0010
 $C_{19}H_{38}N_2O_2$
 P. mol: 326, 52

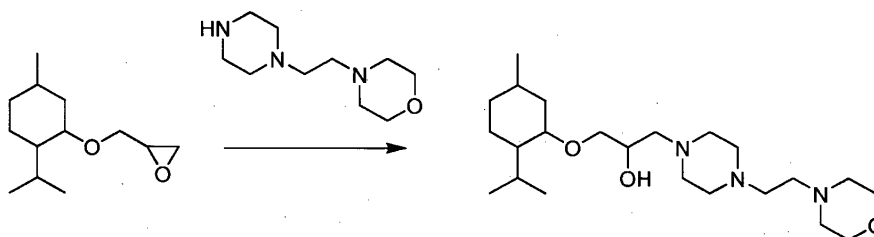
15 **[0171]** Una mezcla del compuesto 1 (200 mg, 0,94 mmol) y 1 – metil – 1,4 - diazepano (107 mg, 0,94 mmol) en 0,1 mL de agua se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 3 mL de H_2O y 5 mL de acetato de etilo a la mezcla. La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró para obtener una sustancia oleosa. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 30: 1) para proporcionar 216 mg de producto del título (1H NMR y MS confirmados, rendimiento del 70 %).

20 **[0172]** 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 3,86 ~ 3,79 (m, 1H); 3,66 ~ 3,58 (m, 1H); 3,30 ~ 3,26 (m, 1H); 3,11 ~ 3,5 (td, $J = 10,8, 4,4$ Hz, 1H); 2,90 ~ 2,85 (m, 2H); 2,53 ~ 2,41 (m, 8H); 2,37 ~ 2,51 (m, 1H); 2,357 (s, 3H); 2,22 ~ 2,12 (m, 1H); 2,11 ~ 2,07 (m, 1H); 1,66 ~ 1,58 (m, 5H); 1,37 ~ 1,19 (m, 3H); 0,94 ~ 0,76 (m, 12H); MS (ESI) calculado para $C_{19}H_{38}N_2O_2$ (m / z): 326,29. Encontrado: 327,5 $[M + 1]^+$

25 Preparación del compuesto A0011

[0173]

30



35

1
 $C_{13}H_{24}O_2$
 P. mol: 212,33

A0011
 $C_{23}H_{45}N_3O_3$
 P. mol: 411, 62

40

45 **[0174]** Una mezcla del compuesto 1 (200 mg, 0,94 mmol) y 1 – (2 – morfinoetil) piperazina (187,06 mg, 0,94 mmol) en 0,1 mL de agua se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 3 mL de H_2O y 5 mL de acetato de etilo a la mezcla. La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró para obtener una sustancia oleosa. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 30: 1) para proporcionar 125 mg de producto del título (1H NMR y MS confirmados, rendimiento del 35 %).

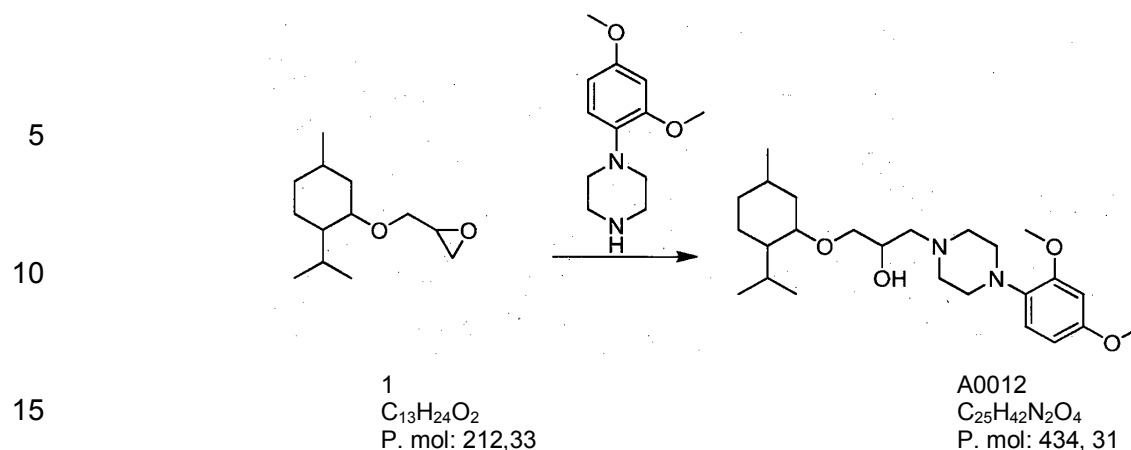
50 **[0175]** 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 3,87 ~ 3,83 (m, 1H); 3,72 ~ 3,69 (m, 6H); 3,65 ~ 3,60 (m, 1H); 3,30 ~ 3,28 (m, 1H); 3,7 ~ 3,1 (td, $J = 10,8, 4,4$ Hz; 1H); 2,67 (br, 2 H); 2,53 ~ 2,40 (m, 9H); 2,23 ~ 2,15 (m, 3H); 1,67 ~ 1,58 (m, 4H); 1,39 ~ 1,12 (m, 3H); 0,94 ~ 0,76 (m, 15H). MS (ESI) calculado para $C_{24}H_{47}N_3O_3$ (m / z): 411,35. Encontrado: 412,5 $[M + 1]^+$

55 Preparación del compuesto A0012

[0176]

60

65

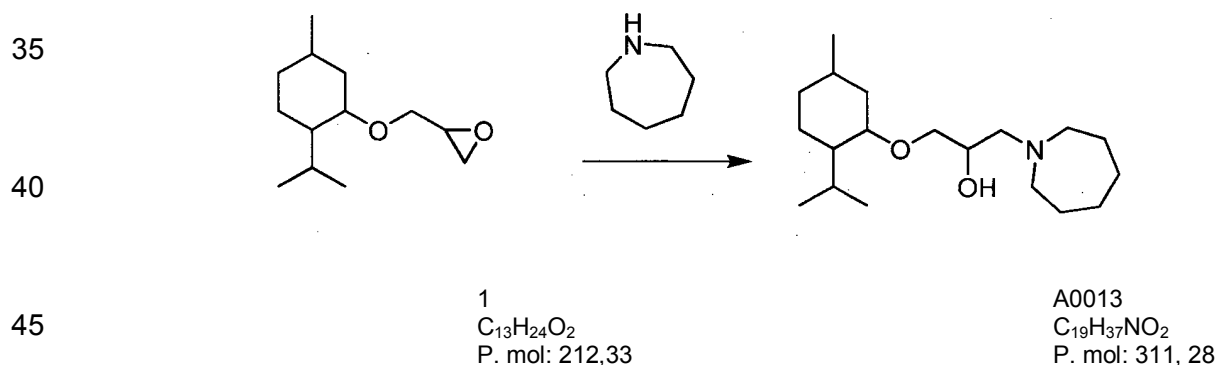


20 **[0177]** Una mezcla del compuesto **1** (100 mg, 0,47 mmol) y 1 – (2, 4 – dimetoxifenil) piperazina (105 mg, 0,47 mmol) en 0,1 mL de agua se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 3 mL de H₂O y 5 mL de acetato de etilo a la mezcla. La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró para obtener una sustancia oleosa. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 30: 1) para proporcionar 98 mg de producto del título (¹H NMR y MS confirmados, rendimiento del 48 %).

25 **[0178]** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 6,87 - 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,48 ~ 6,47 (d, J = 3,2 Hz, 1H); 6,42 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H); 3,86 ~ 3,79 (m, 1H); 3,78 (s, 3 H); 3,66 (s, 3 H); 3,69 ~ 3,60 (m, 1H); 3,32 ~ 3,24 (m, 1H); 3,8 – 3,2 (m, 4H); 2,83 (br, 2H); 2,64 (br, 2H); 2,51 ~ 2,49 (m, 2H); 2,23 ~ 2,15 (m, 1H); 2,12 ~ 2,06 (m, 1H); 1,64 ~ 1,61 (m, 2H); 1,38 ~ 1,21 (m, 3H); 0,93 ~ 0,78 (m, 12H); MS (ESI) calculado para C₂₅H₄₂N₂O₄ (m / z): 434.31,. Encontrado: 435,3 [M + 1]⁺

30 **Preparación del compuesto A0013**

35 **[0179]**



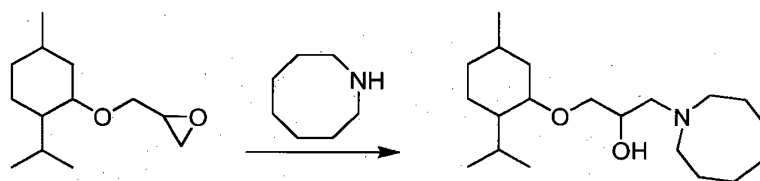
50 **[0180]** Una mezcla del compuesto **1** (150 mg, 0,71 mmol) y azepano (70 mg, 0,71 mmol) en 0,1 mL de agua se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 3 mL de H₂O y 5 mL de acetato de etilo a la mezcla. La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró para obtener una sustancia oleosa. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 30: 1) para proporcionar 72 mg de producto del título (¹H NMR y MS confirmados, rendimiento del 33 %).

55 **[0181]** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,82 - 3,75 (m, 1H); 3,66 ~ 3,61 (m, 1H); 3,34 ~ 3,28 (m, 1H); 3,11 ~ 3,03 (td, J = 10,8, 4,4 Hz, 1H); 2,79 ~ 2,75 (m, 2 H); 2,70 ~ 2,63 (m, 3H); 2,50 ~ 2,45 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 2,12 ~ 2,08 (m, 1H); 1,79 ~ 1,54 (m, 9H); 1,39 ~ 1,20 (m, 3H); 0,99 ~ 0,77 (m, 12H); MS (ESI) calculado para (m / z): 311,28, encontrado: 312,6 [M + 1]⁺

60 **Preparación del compuesto A0014**

65 **[0182]**

5



10

1
C₁₃H₂₄O₂
P. mol: 212,33

A0014
C₂₀H₃₉NO₂
P. mol: 325, 53

15

[0183] Una mezcla del compuesto **1** (100 mg, 0,94 mmol) y azocano (53 mg, 0,47 mmol) en 0,1 mL de agua se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 3 mL de H₂O y 5 mL de acetato de etilo a la mezcla. La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró para obtener una sustancia oleosa. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 30: 1) para proporcionar 64 mg de producto del título (¹H NMR y MS confirmados, rendimiento del 42 %).

20

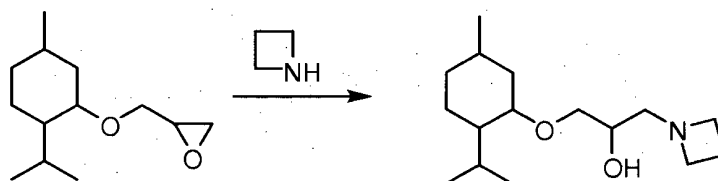
[0184] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,76 ~ 3,73 (m, 1H); 3,67 ~ 3,62 (m, 1H); 3,35 ~ 3,30 (m, 1H); 3,11 ~ 3,03 (td, *J* = 10,8, 4,4 Hz, 1H); 2,79 ~ 2,65 (m, 2 H); 2,60 ~ 2,54 (m, 3H); 2,50 ~ 2,41 (m, 1H); 2,22 (m, 1H); 2,12 ~ 2,08 (m, 1H); 1,79 ~ 1,54 (m, 12H); 1,39 ~ 1,19 (m, 3H); 1,07 ~ 0,67 (m, 12H). MS (ESI) calculado para C₂₀H₃₉NO₂ (m / z): 325,30. Encontrado: 326.5 [M + 1]⁺

25

Preparación del compuesto A0015

[0185]

30



35

1
C₁₃H₂₄O₂
P. mol: 212,33

A0015

40

[0186] Una mezcla del compuesto **1** (123 mg, 0,58 mmol) y azetidina (33 mg, 0,58 mmol) en 0,1 mL de agua se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 3 mL de H₂O y 5 mL de acetato de etilo a la mezcla. La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró para obtener una sustancia oleosa. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice (cloruro de metileno = 20: 1) para proporcionar 72 mg de producto purificado (LC - MS confirmados, rendimiento del 46 %).

45

[0187] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,79 ~ 3,68 (m, 1H); 3,62 ~ 3,52 (m, 1H); 3,36 ~ 3,15 (m, 2H); 3,05 ~ 2,99 (m, 1H); 2,64 ~ 2,36 (m, 5 H); 2,18 ~ 1,00 (m, 3H); 1,63 ~ 1,54 (m, 2H); 1,30 ~ 1,17 (m, 3H); 0,98 ~ 0,74 (m, 12 H); MS (ESI) calculado para C₁₆H₃₁NO₂ (m / z): 269,24, encontrado: 270,4 [M + 1]⁺

50

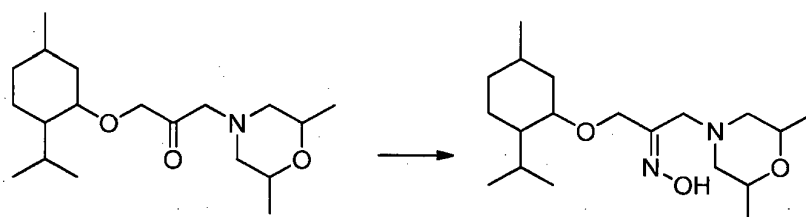
Preparación del compuesto A0016

a. Preparación del compuesto A0034 - 1

55

[0188]

60



65

A0027
C₁₉H₃₅NO₃

A0034 - 1
C₁₉H₃₆N₂O₃

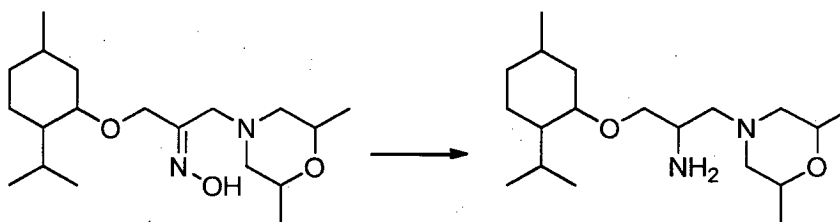
P. mol: 325,49

P. mol: 340, 50

[0189] A una mezcla del compuesto **A0027** (100 mg, 0,307 mmol) en 3 mL de metanol se añadieron NH_2OH (HCl) (26 mg, 0,37 mmol) y después trietilamina (40 mg, 0,4 mmol), la mezcla se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. Después, se eliminó el disolvente y se añadieron 5 mL de H_2O a la mezcla, después se extrajo con acetato de etilo (5 mL x 3), la fase orgánica combinada se secó y se concentró para obtener el producto del título crudo en forma de aceite amarillo claro (103 mg TLC y LCMS confirmados, rendimiento del 98 %).

b. Preparación del compuesto A0016

[0190]



A0034 - 1
 $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$
 P. mol: 340, 50

A0016
 $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$
 P. mol: 326,52

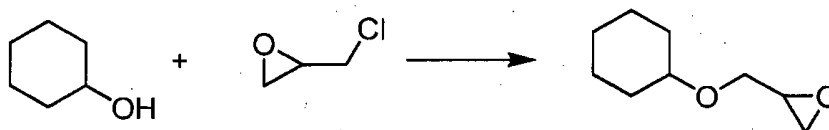
[0191] A una solución de LiAlH_4 (25 mg, 0,64 mmol) en 2 ml de tetrahidrofurano (THF) se le añadió una solución de **A0034 - 1** (100 mg, 0,29 mmol) en 1 ml de THF a temperatura ambiente. La mezcla se reflujo durante 5 horas. Se añadieron 0,5 ml de solución saturada Na_2SO_4 y se agitó durante 30 minutos. Después, se añadieron 0,5 g de Na_2SO_4 y la mezcla se secó durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener un aceite amarillo (90 mg). Purificación por cromatografía en columna (diclorometano / metanol = 10: 1) para obtener aceite amarillo (20 mg, ^1H - RMN y LC - MS muestran que era **A0016**, rendimiento del 21 %, pureza del 96,6 % por ELSD).

[0192] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 4,789 (br, s, 2H); 3,69 ~ 3,64 (m, 3H); 3,45 ~ 3,27 (m, 2H); 3,9 ~ 3,2 (m, 1H); 2,82 ~ 2,67 (m, 2H); 2,528 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 2,396 (m, 1H); 2,146 ~ 1,948 (m, 5H); 1,77 ~ 1,60 (m, 3H); 1,34 ~ 1,00 (m, 6H), 1,00 ~ 0,76 (m, 12H); MS (ESI) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$ (m / z): 326,29. Encontrado: 327,4 [M + 1]⁺

Preparación del compuesto A0017

a. Síntesis del compuesto 2

[0193]



Ciclohexanol
 $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}$
 P. mol: 100,16

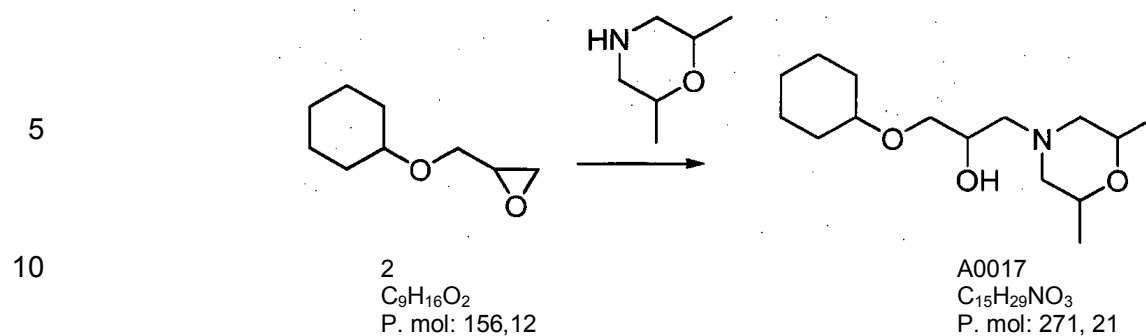
Epiclorhidrina
 $\text{C}_3\text{H}_5\text{ClO}$
 P. mol: 92,52

2
 $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$
 P. mol: 156,12

[0194] En una atmósfera de nitrógeno, en un matraz de reacción se añadieron ciclohexanol (1 g, 10 mmol) y tolueno (4 ml) a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de aluminio anhidro (0,1 g, 0,8 mmol) con agitación para obtener una disolución, y la temperatura se elevó a 116 °C. Se añadió epiclorhidrina (1,37 g, 10 mmol) en tolueno (2 ml) gota a gota en la solución. Después de la adición, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A partir de entonces, la mezcla de reacción se enfrió a 50 °C. En atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso al 50 % (1,6 g) y se agitó a 75 °C durante la noche (18 horas). La mezcla se lavó con agua, y el disolvente se eliminó por evaporación para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por gel de sílice (eluyéndolo con éter de petróleo) para proporcionar 987 mg de producto purificado (^1H RMN confirmado, rendimiento del 63,2 %).

b. Síntesis del compuesto A0017

[0195]



15

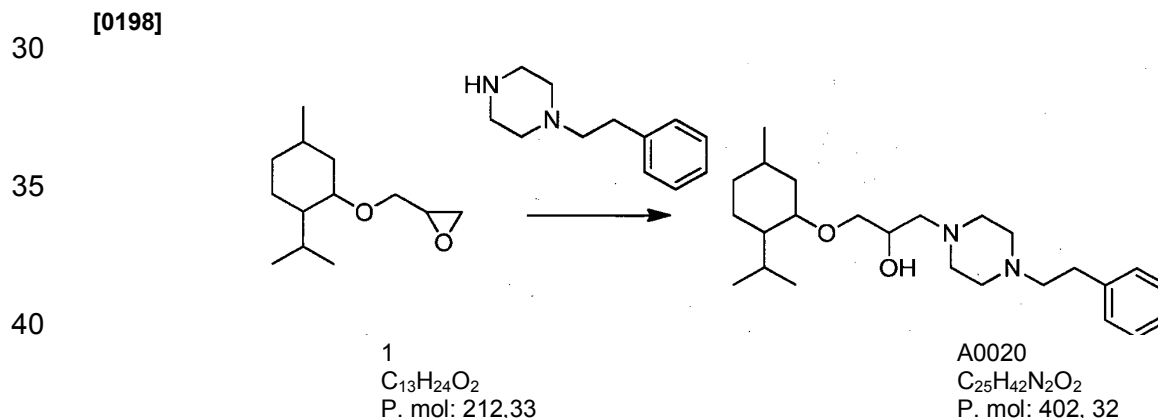
[0196] Una mezcla del compuesto **2** (987 mg, 6,3 mmol) y 2, 6 - dimetilmorfina (728 mg, 6,3 mmol) en 0,1 mL de agua se agitó a temperatura ambiente durante la noche (18 horas). Entonces, se añadieron 10 mL de H₂O y 5 mL de acetato de etilo a la mezcla, la fase orgánica se separó, se secó, y se concentró para obtener un residuo oleoso que se purificó por columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 20: 1) para obtener 145 mg del producto del título (MS confirmado, rendimiento del 8,4 %).

20

25

[0197] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,88 ~ 3,82 (m, 1H); 3,67 ~ 3,64 (m, 2H); 3,48 ~ 3,38 (m, 2H); 3,24 (m, 1H); 2,80 ~ 2,78 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H); 2,68 ~ 2,65 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H); 2,45 ~ 2,32 (m, 2H); 1,99 ~ 1,94 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H); 1,87 (m, 2H); 1,75 ~ 1,68 (m, 3H); 1,513 (m, 1H); 1,28 ~ 1,12 (m, 12H). MS (ESI) calculado para C₁₅H₂₉NO₃ (m / z): 271,21, encontrado: 272,4 [M + 1]⁺

Preparación del compuesto A0020



45

[0199] Una mezcla del compuesto **1** (200 mg, 0,942 mmol) y 1 - fenetilpiperazina (180 mg, 0,942 mmol) en 0,1 mL de agua se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 5 mL de H₂O y 10 mL de acetato de etilo a la mezcla, la fase orgánica se separó, se secó, y se concentró para obtener el producto crudo purificado por columna de gel de sílice para obtener 210 mg de producto del título (LC - MS confirmado, rendimiento del 46 %).

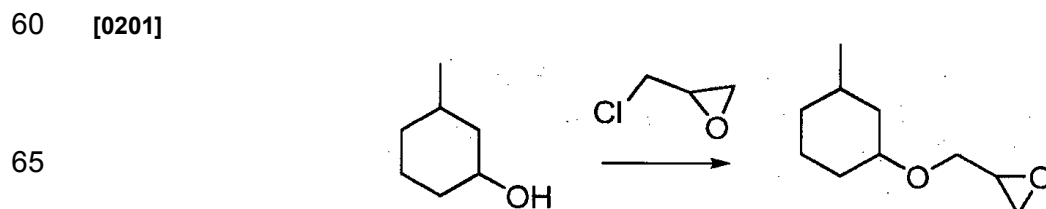
50

55

[0200] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,27 ~ 7,17 (m, 5H); 3,83 ~ 3,81 (m, 1H); 3,61 ~ 3,57 (m, 1 H); 3,31 ~ 3,27 (m, 1H); 3,5 ~ 3,4 (m, 1 H); 2,80 ~ 2,76 (m, 2H); 2,67 ~ 2,41 (m, 10H); 2,09 ~ 2,06 (m, 1H); 2,02 ~ 2,04 (m, 1H); 1,64 ~ 1,57 (m, 3H); 1,64 ~ 1,61 (m, 2H); 1,38 ~ 1,15 (m, 2H); 0,94 ~ 0,75 (m, 12H). MS (ESI) calculado para C₂₅H₄₂N₂O₂ (m / z): 402,32, encontrado: 404,2 [M + 1]⁺.

Preparación del compuesto A0021

a. Síntesis del compuesto 3



5	Metilciclohexanol C ₇ H ₁₄ O P. mol: 114,19	3 C ₁₀ H ₁₆ O ₂ P. mol: 168, 12
---	---	--

[0202] En una atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se disolvió 3 – metilciclohexanol (1 g, 8,76 mmol) en tolueno (20 ml). A continuación, se añadió cloruro de aluminio anhidro (93 g, 0,7 mmol) a la solución y se dejó disolviéndose en la mezcla, y la temperatura se elevó a 116 °C. En la solución, se añadió epiclorhidrina disuelta (0,81 g, 8,76 mmol) en tolueno (10 ml) gota a gota. Después de la adición, la solución de reacción se mantuvo a la misma temperatura durante 1 hora. A partir de entonces, la mezcla de reacción se enfrió a 50 °C y se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso al 50 % (1,4 g) y la solución de reacción se mantuvo a 75 °C durante la noche (18 horas). La mezcla se lavó con agua (20 mL x 2) y el disolvente se eliminó por evaporación para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por gel de sílice (eluyéndolo con éter de petróleo) y se obtuvieron 0,8 g de producto del título. (Rendimiento del 53,7 %).

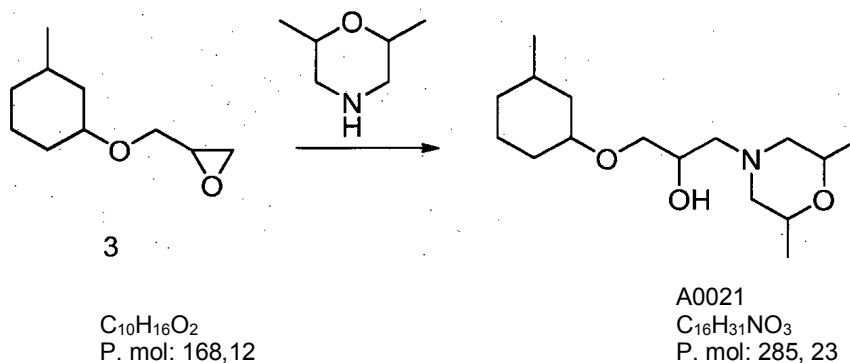
b. Síntesis del compuesto A0021

[0203]

20

25

30



[0204] Una mezcla del compuesto 3 (800 mg, 4,7 mmol) y 2, 6 - dimetilmorfina (542 mg, 4,7 mmol) en 0,2 mL de agua se agitó a temperatura ambiente durante la noche (18 horas). Entonces, se añadieron 5 mL de H₂O y 10 mL de acetato de etilo a la mezcla, la fase orgánica se separó, se secó, y se concentró para obtener una sustancia oleosa. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice y se obtuvieron 165 mg del producto del título (rendimiento del 15,3 %, confirmado por ¹H RMN y MS).

40

45

[0205] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,88 ~ 3,82 (m, 1H); 3,67 ~ 3,62 (m, 2H); 3,48 ~ 3,42 (m, 2H); 3,20 ~ 3,18 (m, 1H); 2,79 ~ 2,75 m. 1H) 2,67 ~ 2,64 m. 1H: 2,40 ~ 2,35 (m, 2H); 2,0 ~ 1,93 (m, 2H); 1,75 ~ 1,70 (m, 2H); 1,59 ~ 1,56 (m, 2H); 1,30 ~ 1,41 (m, 1H); 1,23 ~ 1,1 (m, 9H); 0,91 ~ 0,79 (M, 5H); MS (ESI) calculado para C₁₆H₃₁NO₃ (m / z): 285,23, encontrado: 285,9 [M + 1]⁺

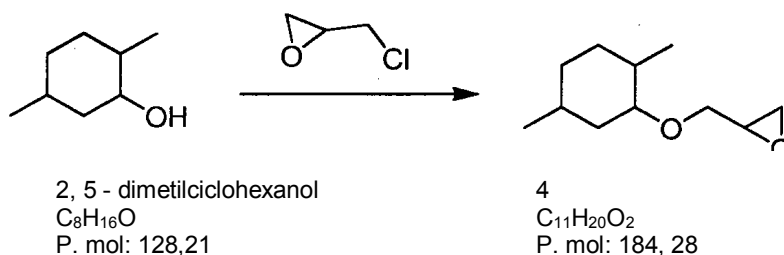
Preparación del compuesto A0022

a. Síntesis del compuesto 4

[0206]

55

60



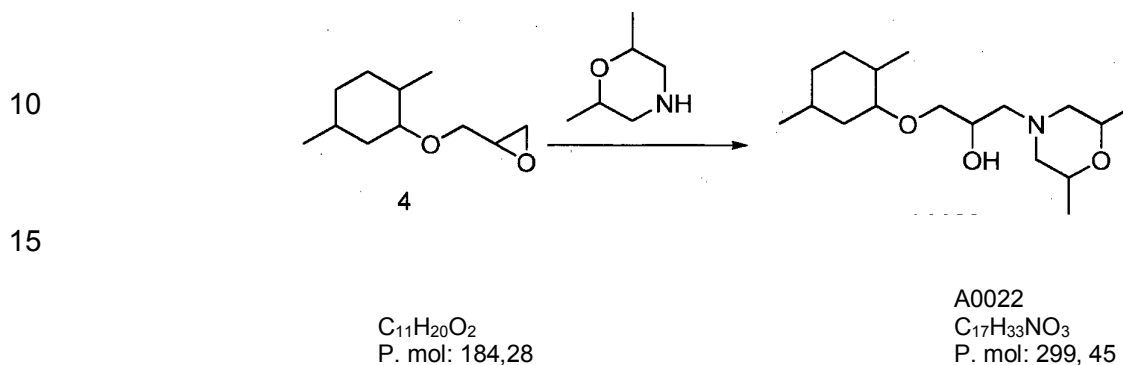
[0207] A una mezcla del compuesto epiclorhidrina (145 mg, 1,56 mmol) en NaOH (50 % p / p) (1,04 g, 13 mmol) se añadieron el compuesto 2, 5 - dimetilciclohexanol (200 mg, 1,56 mmol) y Bu₄HSO₄ (22 mg, 0,06 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche (18 horas). Después, se añadieron 3 mL de H₂O a la mezcla, se extrajo con acetato de etilo (5 mL x 3) y la fase orgánica combinada se secó y se concentró para obtener el producto crudo purificado por columna de gel de sílice (eluyéndolo con diclorometano) para proporcionar 120 mg de producto

65

del título (rendimiento: 41,7 %, confirmado por cromatografía en capa fina).

b. Síntesis del compuesto A0022

5 [0208]

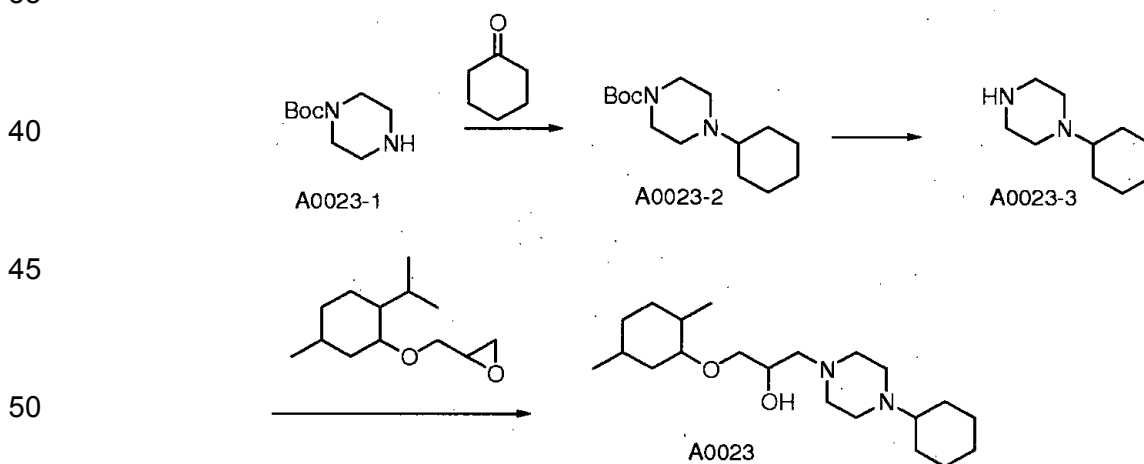


25 [0209] Una mezcla del compuesto 4 (120 mg, 0,65 mmol) y 2, 6 - dimetilmorfina (75 mg, 0,65 mmol) en 0,1 mL se agitó a temperatura ambiente durante la noche (18 horas). Entonces, se añadieron 5 mL de H₂O y 8 mL de acetato de etilo a la mezcla, la fase orgánica se separó, se secó, y se concentró para obtener una sustancia oleosa. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice (cloruro de metileno: etanol = 30: 1) para proporcionar 48 mg del producto del título (confirmado por ¹H RMN y MS, rendimiento del 10,3 %, HPLC: 96,7 %).

30 [0210] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,88 ~ 3,82 (m, 1H); 3,67 ~ 3,61 (m, 3H); 3,47 ~ 3,45 (m, 1H); 3,26 ~ 3,12 (m, 2H); 2,80 ~ 2,77 (m, 1H) 2,69 ~ 2,65 (m, 1H); 2,43 ~ 2,33 (m, 2H); 2,15 (br, 0,42 H); 2,0 ~ 1,96 (m, 1H); 1,75 ~ 1,33 (m, 6H); 1,22 ~ 1,20 (m, 1H); 1,14 ~ 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 6H); 0,96 ~ 0,83 (m, 7H). MS (ESI) calculado para C₁₇H₃₃NO₃ (m / z): 299,25, encontrado: 300,4 [M + 1]⁺

Preparación de compuesto A0023

35 [0211]



a) Preparación del compuesto A0023 - 2

55 [0212] A una solución del compuesto A0023 - 1 (1 g, 5,35 mmol) y 0,53 g de ciclohexanona en 15 mL de diclorometano se le añadieron NaBH (OAc)₃ (1,7 g) y ácido acético (0,322 g). La mezcla se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. A continuación, la mezcla se enfrió con NaOH (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó y se concentró para obtener 1,38 g del producto del título (rendimiento del 9 6%, LC - MS confirmado).

b) Preparación del compuesto A0023 - 3

65 [0213] Una solución del compuesto A0023 - 2 (1,38 g, 5,15 mmol) en etanol / ácido clorhídrico (15 mL) se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. A continuación, el disolvente se eliminó y 5 mL de H₂O se añadieron a la mezcla. La mezcla se lavó con acetato de etilo (5 ml x 3) y la fase acuosa se neutralizó a pH = 7 - 8 y

se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó y se concentró para producir 0,78 g del producto del título (LC - MS y TLC confirmados, rendimiento: 90,1 %).

c) Preparación del compuesto A0023

5

[0214] Una mezcla del **compuesto 1** (200 mg, 0,94 mmol) y del compuesto **A0023 - 2** (159 mg, 0,94 mmol) en 0,2 mL de agua se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente, a continuación, 5 ml de H₂O y 10 mL de acetato de etilo se añadieron a la mezcla, la fase orgánica se separó, se secó, y se concentró para obtener un producto crudo oleoso. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice para obtener el producto del título (123 mg, rendimiento: 34 %, HPLC: 98.3 % por ELSD).

10

[0215] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,79 ~ 3,71 (m, 1H); 3,67 ~ 3,58 (m, 1H); 3,30 ~ 3,26 (m, 1H); 3,7 ~ 3,1 (td, J = 10,8, 4,4 Hz, 1H); 2,59 (m, 4 H); 2,48 ~ 2,35 (m, 4H); 2,22 ~ 2,17 (m, 2H); 2,10 ~ 2,07 (m, 1H); 1,89 ~ 1,77 (m, 5H); 1,64 ~ 1,58 (m, 3H); 1,36 ~ 1,04 (m, 8H); 0,97 ~ 0,75 (m, 13H). MS (ESI) calculado para C₂₃H₄₄N₂O₂ (m / z): 380,34. Encontrado: 381,3 [M + 1]⁺

15

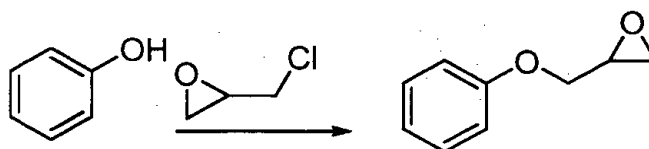
Preparación del compuesto A0025

a. Preparación del compuesto 5

20

[0216]

25



30

Fenol
C₆H₅OH
P. mol: 94,11

5
C₉H₁₀O₂
P. mol: 150, 18

35

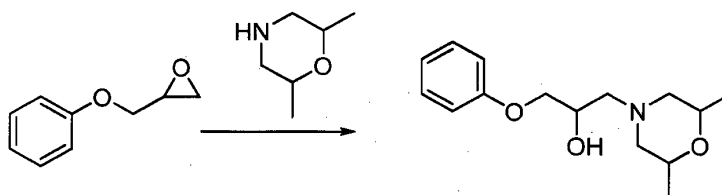
[0217] A una mezcla del compuesto de epichlorhidrina (0,98 g, 10,6 mmol) en NaOH (50%) (7 g, 88 mmol) se añadieron fenol (1 g, 10,6 mmol) y NaBu₄H₂SO₄ (143 mg, 3,52 mmol), la mezcla se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (10 ml X 2). La fase orgánica combinada se secó y se concentró para obtener el producto crudo y el producto crudo se purificó por columna de gel de sílice para proporcionar 1,38 g del producto del título. (Rendimiento del 86,8 %, ¹H NMR confirmado).

40

b. Preparación de compuesto A0025

[0218]

45



50

5
C₉H₁₀O₂
P. mol: 150,18

A0025
C₁₅H₂₃NO₃
P. mol: 265, 17

55

[0219] La mezcla de 2 X 6 - dimetilmorfolina (813 mg, 7,07 mmol), **5** (530 mg, 3,53 mmol) y H₂O (0,5 ml) se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. TLC sugirió la reacción completa.

60

[0220] La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío para proporcionar 1,037 g de producto crudo en forma de líquido amarillo (rendimiento del crudo: 110 %). El producto crudo se purificó por medio de cromatografía en columna para proporcionar 222 mg del producto diana (rendimiento: 24 %) y 130 mg del isómero (rendimiento: 14 %). La estructura del producto diana fue confirmada por ¹H RMN y MS. Pureza: 96 % por HPLC.

65

[0221] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,30 ~ 7,25 (m, 2H); 6,97 ~ 6,91 (m, 3H); 4,14 ~ 4,10 (m, 1H); 3,98 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H); 3,73 ~ 3,65 (m, 2H); 2,85 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H); 2,70 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H); 2,59 ~ 2,48 (m, 2H); 2,05 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H); 1,80 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H); 1,17 (dd, $J = 6,0, 1,2$ Hz, 6H); calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (m / z): 265,17, encontrado: 266,1 $[\text{M} + 1]^+$.

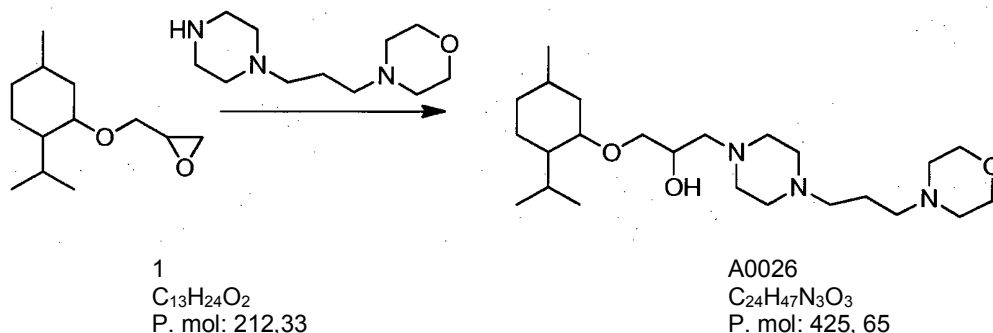
5

Preparación del compuesto A0026

[0222]

10

15



20

25

[0223] Una mezcla del compuesto **1** (200 mg, 0,94 mmol) y 4 - (3 - piperazina - 1 - ilpropil) morfolina (201 mg, 0,94 mmol) en 0,2 mL de agua se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. A continuación, 5 mL de H_2O y 10 mL de acetato de etilo se añadieron a la mezcla, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró para obtener un producto crudo oleoso purificado por columna de gel de sílice (cloruro de metileno: etanol = 30: 1) para obtener 165 mg del producto deseado (confirmado por ^1H RMN, rendimiento: 41,2 %).

30

[0224] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 3,86 ~ 3,80 (m, 3,72 ~ 3,69 (m, 5H); 3,66 ~ 3,59 (m, 1H); 3,30 ~ 3,26 (m, 1H); 3,7 ~ 3,1 (td, $J = 10,8, 4,4$ Hz; 1H); 2,67 ~ 2,66 (br, 2 H); 2,50 ~ 2,34 (m, HH); 2,23 ~ 2,12 (m, 1H); 2,11 ~ 2,07 (m, 1H); 1,72 ~ 1,58 (m, 6H); 1,39 ~ 1,12 (m, 3H); 0,94 ~ 0,76 (m, 14H). MS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_3$ (m / z): 425,36, encontrado: 426,4 $[\text{M} + 1]^+$

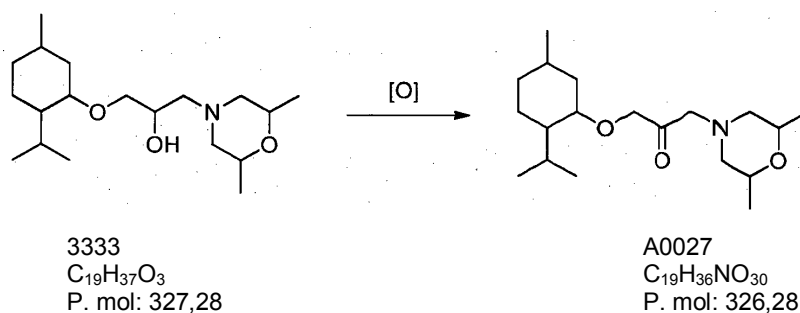
35

Preparación del compuesto A0027

[0225]

40

45



50

[0226] A una solución de cloruro de oxalilo (0,34 mL, 4 mmol) en diclorometano (3 ml) a -78°C se trató con una solución de dimetilsulfóxido (DMSO) (0,52 mL, 7,3 mmol) en diclorometano (0,5 mL) y la mezcla resultante se calentó a -60°C durante 20 min. Después, se añadió una solución del compuesto **3333** (532 mg) en diclorometano (4 mL) y la mezcla se agitó a -40°C durante 1,5 horas. Se añadió trimetilamina (2,3 mL) y la mezcla se agitó a -40°C durante 30 min. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 . Concentrado y purificado por gel de sílice (éter de petróleo: éter de petróleo: acetato de etilo = 30: 1~15: 1~10: 1) para obtener el compuesto **A0027** en forma de aceite incoloro (219 mg, rendimiento del 42%, confirmado por ^1H RMN, LC - MS y HPLC).

60

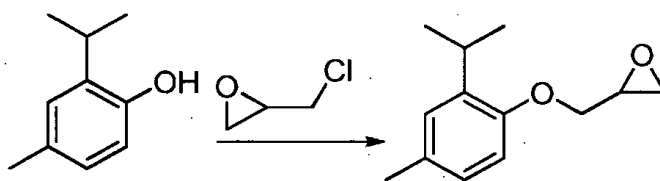
Preparación del compuesto A0028.

a. Preparación del compuesto 6

[0227]

65

5



10

2 - isopropil - 4 - metilfenol
 $C_{10}H_{14}O$
 P. mol: 150,22

6
 $C_{10}H_{18}O_2$
 P. mol: 170, 13

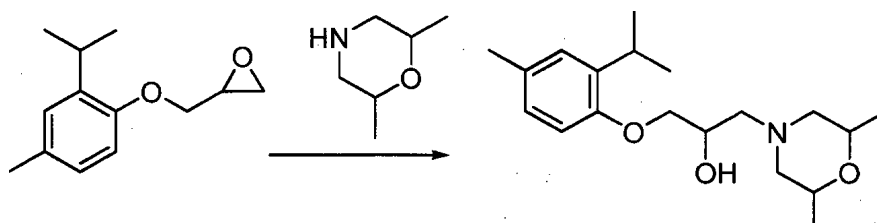
15

[0228] A una solución de NaOH (6,6 g, 166 mmol) en H_2O (7 mL) se añadieron 2 - isopropil - 5 - metilfenol (3 g, 20 mmol), $(n - C_4H_9)_4N^+HSO_4^-$ (271 mg, 0,8 mmol) y 2 - (clorometil) oxirano (6,2 mL, 80 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. La cromatografía en capa fina sugirió la reacción completa. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se combinaron las capas orgánicas, se secaron con sulfato de sodio anhidro, y se concentraron al vacío para proporcionar **5,3 g** de producto crudo en forma de líquido amarillo. El producto crudo (2,2 g) se purificó por cromatografía en columna para dar 1,023 g del producto deseado en forma de líquido incoloro (rendimiento: 59 %)

20

b. Preparación del compuesto A0028

25



30

6
 $C_{10}H_{18}O_2$
 P. mol: 170,13

A0028
 $C_{19}H_{31}NO_3$
 P. mol: 321, 23

35

[0229] La mezcla de 3, 6 - dimetilmorfolina (478 mg, 4,157 mmol), **6** (500 mg, 2,427 mmol) y H_2O (0,4 mL) se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. TLC sugirió la reacción completa; la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para proporcionar 675 mg de producto crudo como un líquido amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2 productos: 150 mg confirmados por 1H RMN y MS para ser el producto deseado, 96,7 % de pureza por HPLC.

40

[0230] 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,67 (s, 1H); 4,16 - 4,11 (m, 1H); 4,03 - 3,94 (m, 2H); 3,75 - 3,66 (m, 2H); 3,30 - 3,23 (m, 1H); 2,86 (d, J = 10,8 Hz, 1H); 2,70 (d, J = 10,8 Hz, 1H); 2,61 - 2,51 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,06 (t, J = 10,8 Hz, 1H); 1,81 (t, J = 10,8 Hz, 1H); 1,22 - 1,17 (m, 12H); MS (ESI) calculado para $C_{19}H_{31}NO_3$ (m / z): 321,23, encontrado: 322,3 $[M + 1]^+$.

45

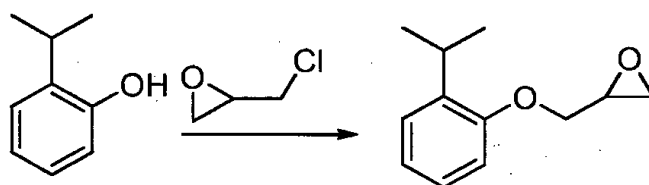
Preparación del compuesto A0029

a. Preparación del compuesto 7

50

[0231]

55



60

2 - isopropilfenol
 $C_9H_{12}O$
 P. mol: 150,22

7
 $C_{12}H_{16}O_2$
 P. mol: 192, 12

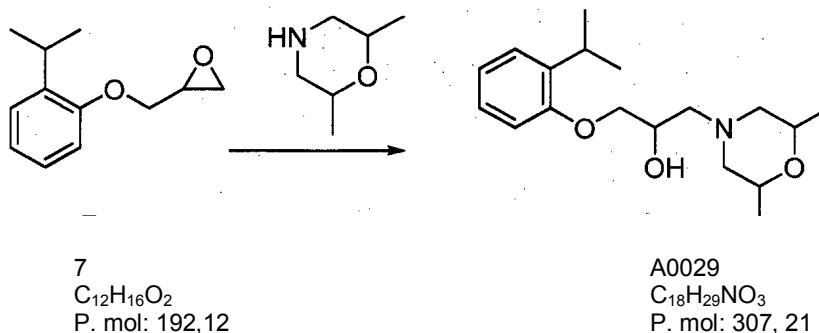
65

[0232] A una solución de NaOH (2,5 g, 60,9 mmol) en H_2O (3 mL) se añadieron 2 - isopropilfenol (1 g, 7,34 mmol), $(n - C_4H_9)_4N^+HSO_4^-$ (99 mg, 0,29 mmol) y 2 - (clorometil) oxirano (2,4 mL, 30 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla de

reacción se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. TLC sugirió la reacción completa. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se combinaron las capas orgánicas, se secaron con sulfato de sodio anhidro, y se concentraron al vacío para proporcionar 1,293 g de producto crudo en forma de líquido amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 176 mg del producto deseado en forma de líquido incoloro (rendimiento: 12 %).

b. Preparación del compuesto A0029

[0233]



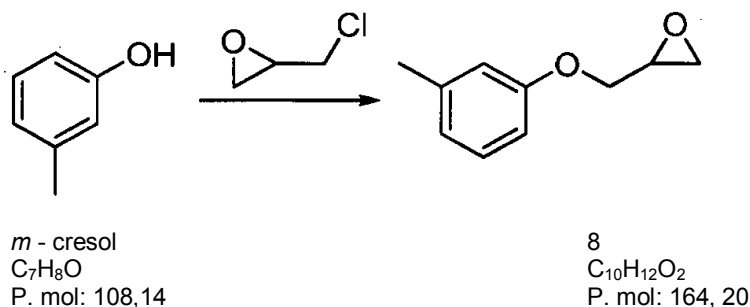
[0234] La mezcla de 2, 6 - dimetilmorfolina (210 mg, 1,833 mmol), 7 (176 mg, 0,917 mmol) y H_2O (0,2 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para proporcionar 293 mg de producto crudo en forma de líquido amarillo (rendimiento: 104 %). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar 79 mg del producto deseado (rendimiento: 28 %, 1H RMN y MS confirmados, pureza del 95,7 % por HPLC).

[0235] 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,15 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,94 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 4,16 - 4,13 (m, 1H); 4,05 - 3,96 (m, 2H); 3,74 - 3,66 (m, 2H); 3,36 ~ 3,28 (m, 1H); 2,86 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H); 2,70 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H); 2,61 ~ 2,51 (m, 2H); 2,06 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H); 1,81 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H); 1,23 - 1,17 (m, 12 H); calculado para $C_{18}H_{29}NO_3$ (m / z): 307,21, encontrado: 308,3 [$M + 1$] $^+$.

Preparación del compuesto A0030

a. Preparación del compuesto 8

[0236]



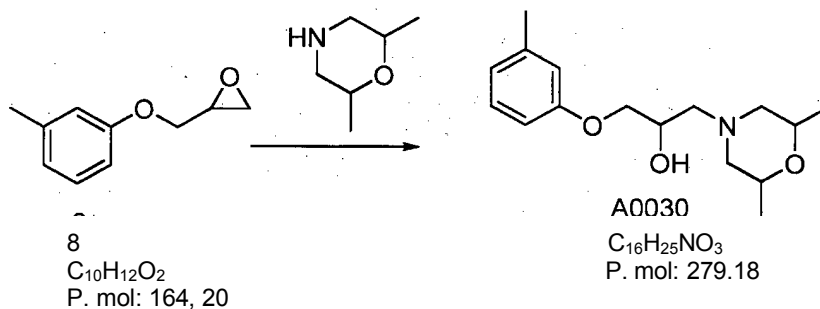
[0237] A la mezcla del compuesto de *m* - cresol (3 g, 27,7 mmol), 50 % p / p de NaOH acuoso (10 mL) y ($n - C_4H_9$) $_4N^+HSO_4^-$ se añadió 2 - (clorometil) oxirano (10 mL, 129 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche (18 horas). TLC sugirió la reacción completa. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, y se concentraron al vacío para proporcionar 3,33 g de producto crudo en forma de líquido incoloro (rendimiento: 72 %). El producto crudo (1,566 g) se purificó por cromatografía en columna para dar 1,319 g de producto final (rendimiento: 60,6 %).

b. Preparación del compuesto A0030

[0238]

5

10



15

[0239] La mezcla de 2, 6 - dimetilmorfolina (420 mg, 3,659 mmol), **8** (500 mg, 3,049 mmol) y H₂O (0,4 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. TLC sugirió la reacción completa. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para proporcionar 703 mg de producto crudo en forma de líquido amarillo (rendimiento: 83 %). El producto crudo se purificó a través de una columna (rendimiento: 72 %), ¹H RMN y MS confirmaron que era el producto deseado, 97,4 % de pureza por HPLC).

20

[0240] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 6,79 - 6,72 (m, 3H); 4,14 - 4,08 (m, 1H); 3,98 (d, J = 4,8 Hz, 2H); 3,75 - 3,64 (m, 2H); 2,85 (d, J = 10,8 Hz, 1H); 2,71 (d, J = 11,2 Hz, 1H); 2,59 - 2,48 (m, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,05 (t, J = 11,2 Hz, 1H); 1,81 (t, J = 10,0 Hz, 1H); 1,18 (s, 3H); 1,14 (s, 3H); calculado para C₁₆H₂₅NO₃ (m / z): 279,18, encontrado: 280,3 [M + 1]⁺.

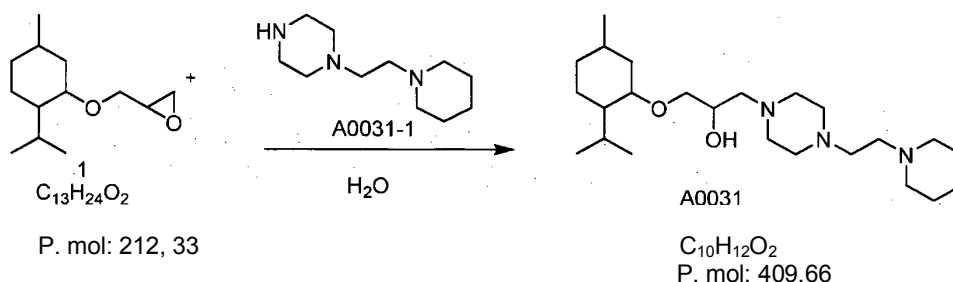
25

Preparación del compuesto A0031

[0241]

30

35



40

[0242] Una mezcla de A0031 - 1 (100 mg, 0,508 mmol), el compuesto **1** (86 mg, 0,406 mmol) y H₂O (0,2 ml) se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. TLC mostró que algunos de los materiales de inicio se mantuvieron. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante la noche (18 horas). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 70 mg de producto crudo en forma de líquido amarillo (rendimiento: 41,9 %). Para el producto en crudo, se añadieron 0,5 ml de éter dietílico - HCl y apareció un sólido blanco. El sólido blanco se lavó dos veces con éter de petróleo: acetato de etilo 7: 1. El pH de una solución que contiene el sólido se ajustó a pH = 2 con Na₂CO₃, y la solución se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 67 mg del producto purificado (rendimiento 40,3 %, confirmado por ¹H RMN de y MS, pureza 91,8 % por HPLC).

50

[0243] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,85 - 3,81 (m, 1H); 3,65 - 3,58 (m, 1H); 3,30 - 3,25 (m, 1H); 3,04 (td, J = 10,0, 3,6 Hz, 1H); 2,64 (s, 1H); 2,54 - 2,36 (m, 13H); 2,22 - 2,15 (m, 2H); 2,08 (d, J = 11,2 Hz, 2H); 1,65 - 1,54 (m, 6H); 1,43 - 1,42 (m, 2H); 1,34 - 1,29 (m, 2H); 1,25 - 1,20 (m, 2H); 0,75 - 1,00 (m, 13 H); calculado para C₂₄H₄₇N₃O₂ (m / z): 409,37, encontrado: 410,4 [M + 1]⁺.

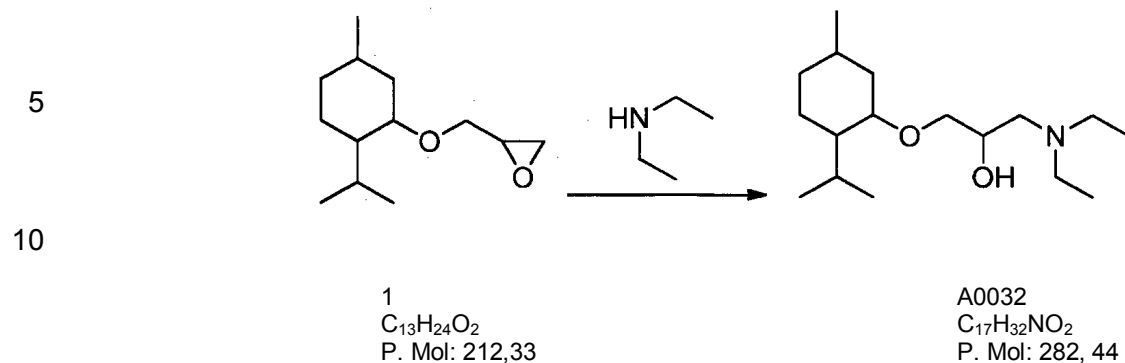
55

Preparación del compuesto A0032

[0244]

60

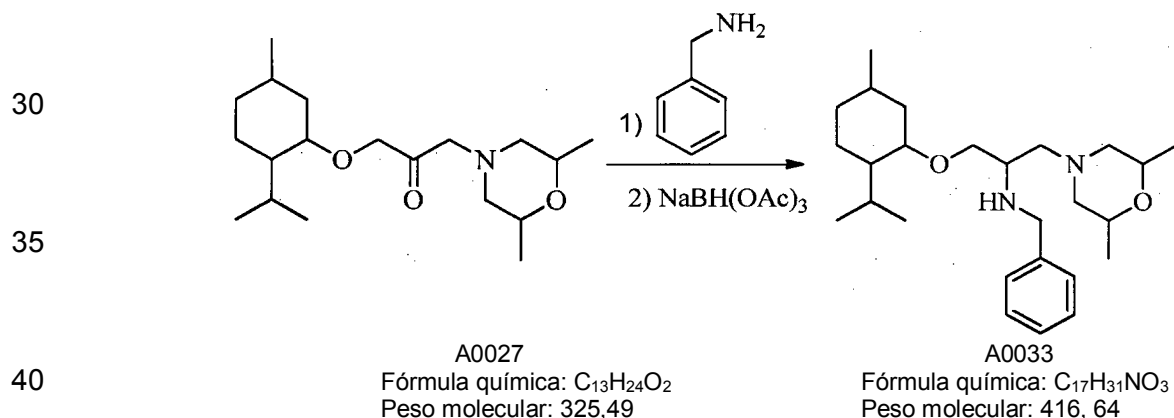
65



20 [0245] Una suspensión del compuesto 1 (100 mg, 0,47 mmol) y del compuesto de dietilamina (69 mg, 0,94 mmol) en 0,1 mL de H₂O se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. A continuación, 5 mL de H₂O y 5 mL de acetato de etilo se añadieron a la mezcla, después, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró para obtener el producto crudo. Purificación por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para obtener el producto deseado en forma de aceite amarillo pálido (37 mg, rendimiento del 27 %, ¹H RMN y MS confirmados, pureza: 100 % por ELSD).

25 Preparación del compuesto A0033

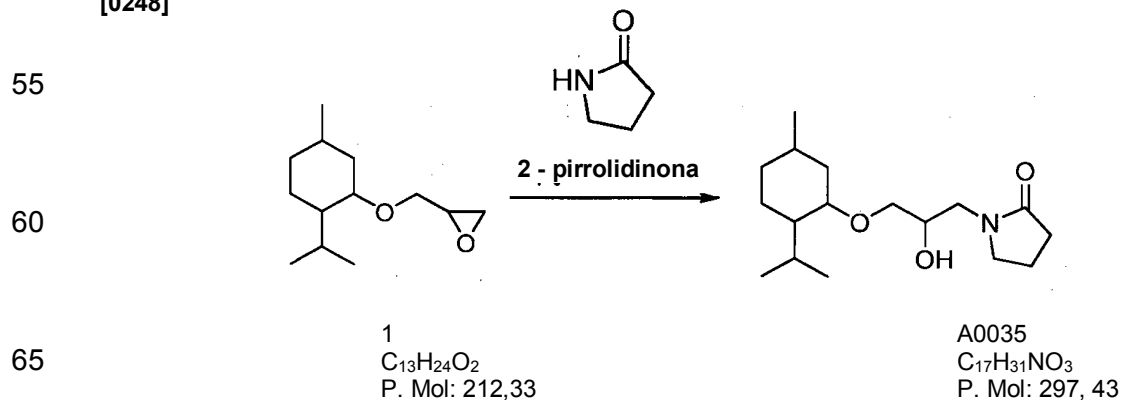
[0246]



45 [0247] Se añadieron a una mezcla del compuesto A0027 (120 mg, 0,37 mmol) en 5 mL diclorometano fenilmetanamina (48 mg, 0,44 mmol) seguida de NaBH (OAc)₃ (109 mg, 0,52 mmol) y ácido acético (22 mg, 0,37 mmol). La mezcla se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se enfrió con 3 mL en NaOH 1N y 5 mL de H₂O se añadieron a la mezcla. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 mL x 3) y la fase orgánica combinada se secó y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó para obtener 108 mg de producto del título.

50 Preparación del compuesto A0035

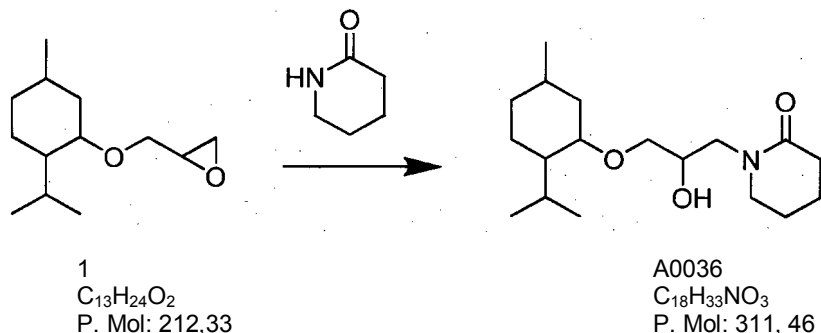
[0248]



[0249] A una solución del compuesto 2 - pirrolidinona (72 mg, 0,85 mmol) en 3 ml de dioxano se le añadió NaH al 60 % (26 mg, 1,08 mmol), con agitación durante 30 minutos. A continuación, se añadió el compuesto **1** (100 mg, 0,47 mmol) en 2 ml de dioxano a la mezcla con agitación a 100 °C durante la noche (18 horas). Se añadió a la mezcla acetato de etilo (8 ml), la mezcla se lavó tres veces con H₂O (5 ml), y la fase orgánica se concentró para obtener el producto crudo (168 mg). El producto crudo se purifica entonces en un aceite incoloro (38 mg, ¹H RMN y LCMS confirmados, rendimiento: 1,3 %, pureza del 96,6 % por HPLC - ELSD).

Preparación del compuesto A0036

[0250]

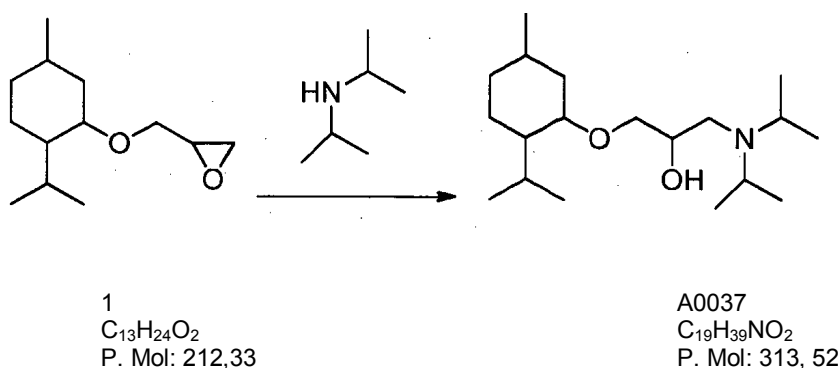


[0251] Aproximadamente 42 mg de NaH, como una dispersión al 60 % en aceite mineral se suspendieron en 2 ml de dimetilsulfóxido absoluto (DMSO), se agitaron a temperatura ambiente durante 10 minutos, se mezcló con 2 - piperidona (51,4 mg, 0,519 mmol) y se agitó durante 1 hora. A continuación, una solución del compuesto **1** (100 mg, 0,472 mmol) en 2 ml de DMSO absoluto se le añadió gota a gota. La mezcla se agitó durante la noche (18 horas) y después se calentó a 55 °C y se agitó durante 4 horas adicionales. A continuación, la mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo (EA), se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 90 mg de producto crudo. El producto crudo se purificó dos veces por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo 20: 1 a acetato de etilo) para dar 30 mg del producto purificado (rendimiento: 20 %). La estructura se confirmó por ¹H RMN y MS, pureza del 93,6 % por HPLC.

[0252] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 4,10 – 4,4 (m, 1H); 3,90 - 3,84 (m, 1H); 3,57 - 3,43 (m, 2H); 3,36 - 3,30 (m, 2H); 3,24 – 3,16 (m, 1H); 3,07 (td, J = 10,4, 4,0 Hz, 1H); 2,41 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 2,11 – 2,1 (m, 2H); 1,78 - 1,72 (m, 3H); 1,60 - 1,52 (m, 2H); 1,31 – 1,11 (m, 4 H); 0,76 - 0,73 (m, 12H); calculado para C₁₈H₃₃NO₃ (m / z): 311,25, encontrado: 312,4 [M + 1]⁺.

Preparación del compuesto A0037

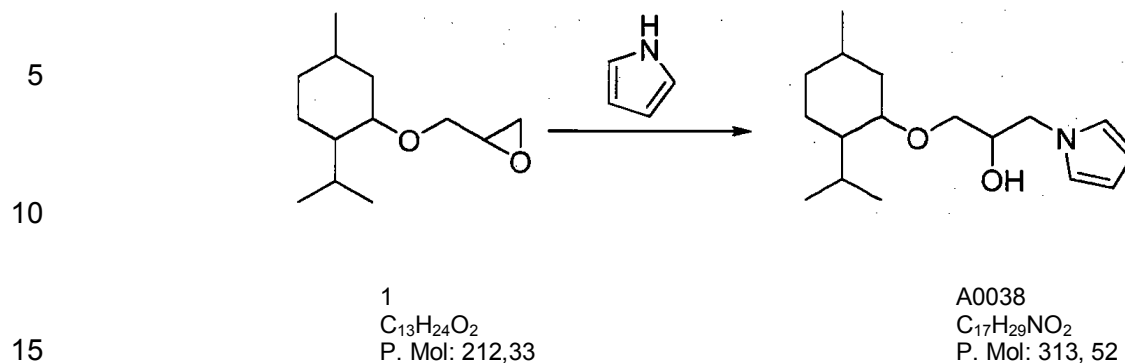
[0253]



[0254] Una suspensión del compuesto **1** (100 mg, 0, 47 mmol) y diisopropilamina (48 mg, 0,47 mmol) en 0,2 mL de H₂O se agitó a 50 °C durante la noche (18 horas). A continuación, 5 mL de H₂O y 5 mL de acetato de etilo se añadieron a la mezcla y la fase orgánica se separó, se secó y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó produciendo el producto del título como un aceite incoloro (28 mg, rendimiento: 19 %, ¹H RMN y LCMS confirmados).

Preparación del compuesto A0038

[0255]



20

25

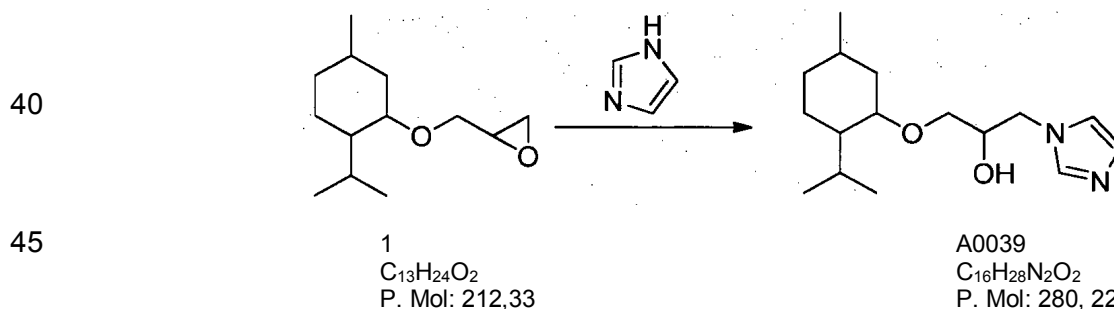
[0256] Aproximadamente 13 mg de NaH como dispersión al 60 % en aceite mineral se suspendieron en 3 ml de dimetilformamida absoluta (DMF), se agitaron a temperatura ambiente durante 10 minutos, a continuación, se mezcló con pirrol (34,8, 0,519 mmol) durante 1 hora. A continuación, se añadió una solución del compuesto 1 (100 mg, 0,472 mmol) en 2 ml de DMF absoluta gota a gota con agitación durante la noche (18 horas). La solución se calentó a 45 °C y se agitó durante tres horas más. Después, se añadieron 20 ml de agua a la mezcla de reacción, seguido por extracción con éter dietílico. Las capas orgánicas se guardaron y se combinaron, después se lavaron con HCl 1N, después con salmuera, y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. El producto crudo se concentró al vacío para proporcionar 108 mg de producto crudo y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo / acetato de etilo = 50 / 1 a éter de petróleo / acetato de etilo = 20 / 1) para dar 16 mg de producto purificado (rendimiento: 13,7 %).

30

[0257] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 6,70 - 6,68 (m, 2H); 6,18 - 6,16 (m, 2H); 4,06 - 3,92 (m, 3H); 3,65 - 3,50 (m, 1H); 3,30 - 3,15 (m, 1H); 3,12 - 3,05 (m, 1H); 2,36 - 2,32 (m, 1H); 2,22 - 2,14 (m, 1H); 2,10 - 2,05 (m, 1H); 1,69 - 1,61 (m, 2H); 1,40 - 1,23 (m, 2H); 1,03 - 0,78 (m, 12H); calculado para C₁₇H₂₉NO₂ (m / z): 279,22, encontrado: 280,2 [M + 1]⁺.

Preparación de compuesto A0039

[0258]



50

55

[0259] Una mezcla del compuesto 1 (100 mg, 0,472 mmol), imidazol (64 mg, 0,943 mmol) y H₂O (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche (18 horas). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 4 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para proporcionar 116 mg de producto crudo en forma de líquido de color amarillo, (rendimiento: 87,7 %). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo etanol = 10: 1) para dar 70 mg del producto deseado (rendimiento del 53 %, confirmado por ¹H RMN y MS Pureza: 97 % por HPLC).

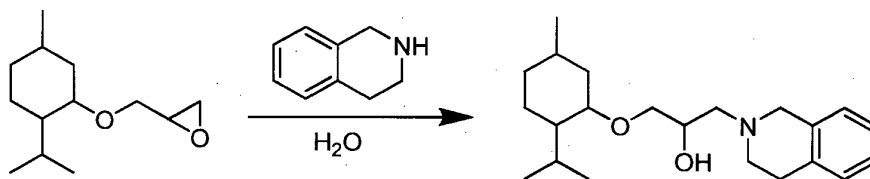
Preparación del compuesto A0040

[0260]

60

65

5



10

1
C₁₃H₂₄O₂
P. Mol: 212,33

A0040
C₂₂H₃₅NO₂
P. Mol: 345, 27

15 **[0261]** Una mezcla del compuesto 1, 2, 3, 4 - tetrahidroisoquinolina (133 mg, 0,944 mmol), el compuesto 1 (100 mg, 0,472 mmol) y H₂O (0,2 ml) se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para proporcionar 221 mg de producto crudo. El producto crudo se purificó cromatografía en columna (éter de petróleo / acetato de etilo = 50 / 1 a éter de petróleo / acetato de etilo = 10 / 1) para dar 100 mg de producto purificado (rendimiento: 61,4 %). La estructura se confirmó por ¹H RMN y MS, pureza del 94,6 % por HPLC.

20

25 **[0262]** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,17 – 7,9 (m, 3H) 7,03 – 7,01 (m, 1H); 3,99 - 3,96 (m, 1H); 3,83 - 3,79 (m, 1H); 3,72 - 3,63 (m, 2H); 3,38 - 3,34 (m, 1H); 3,11 – 3,04 (m, 1H); 2,97 - 2,87 (m, 3H); 2,80 - 2,72 (m, 1H); 2,69 – 2,57 (m, 2H); 2,26 – 2,18 (m, 1H); 2,13 – 2,10 (m, 1H); 1,68 - 1,60 (m, 2H); 1,41 - 1,22 (m, 2H); 1,03 - 0,65 (m, 13H); calculado para C₂₂H₃₅NO₂ (m / z): 345,27, encontrado: 346,3 [M +1]⁺.

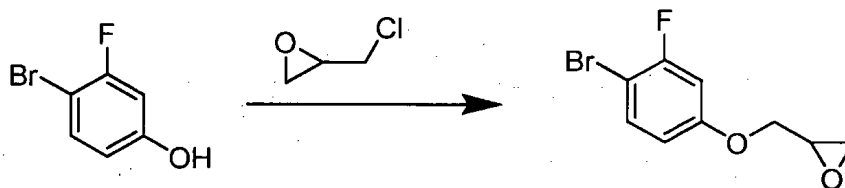
25

Preparación del compuesto A0041

a. Preparación del compuesto 9

30

[0263]



35

40

4 - bromo - 3 - fluorofenol
C₆H₄BrFO
P mol: 191,00

9
C₉H₈BrFO₂
P mol: 247, 02

45

50 **[0264]** A una solución de NaOH (1,72 g, 43,1 mmol) en H₂O (2,3 ml) se añadieron 4 - bromo - 3 - fluorofenol (1 g, 5,2 mmol), (n - C₄H₉)₄N⁺HSO₄ (70 mg, 0,208 mmol) y 2 - (clorometil) oxirano (1,91 g, 20,8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. Tras completarse la mezcla de reacción, se añadieron 30 ml de agua a la reacción y después se extrajeron con cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, y se concentraron para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: CH₂Cl₂ = 2: 1) para proporcionar 700 mg de producto purificado (rendimiento: 54 %).

50

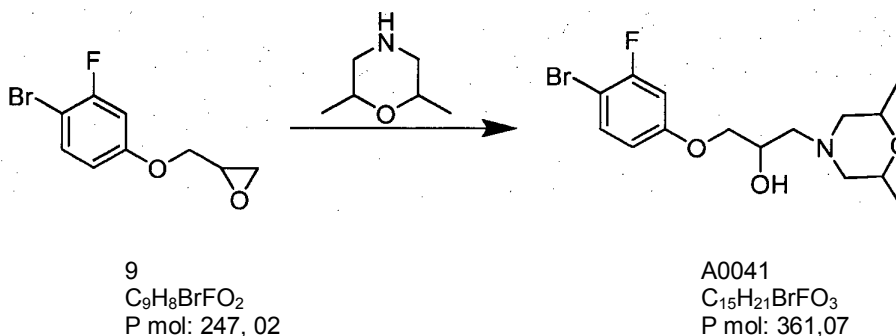
55

b. Preparación del compuesto A0041

[0265]

60

65



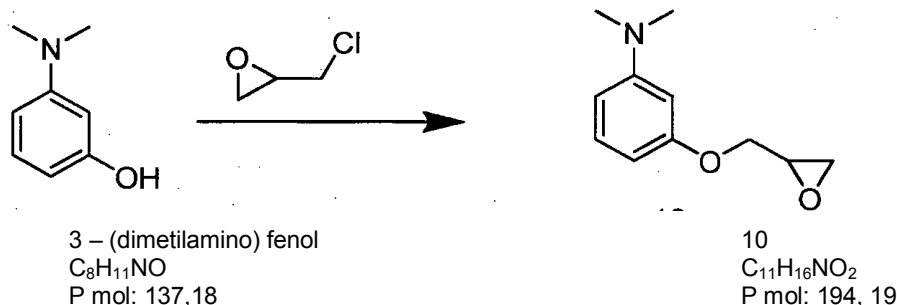
[0266] Una mezcla de 2, 6 - dimetilmorfolina (200 mg, 1,7 mmol), el compuesto **9** (210 mg, 0,85 mmol) y H₂O (0,2 ml) se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con CHCl₃, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo. Después, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 20: 1 a éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para proporcionar 132 mg de producto purificado (rendimiento: 42,7 %) confirmado por ¹H RMN y LC - MS, pureza del 97,2 % por HPLC).

[0267] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,40 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 6,73 (dd, J = 2,8, 10,4 Hz, 1H); 6,65 - 6,62 (m, 1H); 4,13 - 4,07 (m, 1H); 3,96 - 3,91 (m, 2H); 3,73 - 3,64 (m, 2H); 2,83 (d, J = 11,2 Hz, 1H); 2,68 (d, J = 11,2 Hz, 1H); 2,57 - 2,45 (m, 2H); 2,06 (t, J = 11,6 Hz, 1H); 1,80 (t, J = 10,8 Hz, 1H); 1,18 (d, J = 1,2 Hz, 3H); 1,17 (d, J = 0,8 Hz, 3H). MS (ESI) calculado para C₁₅H₂₁BrFNO₃ (m / z): 361,07, 363,07, encontrado: 362,1 [M + 1]⁺, 363,1 [M + 1]⁺.

Preparación del compuesto A0042

a. Preparación del compuesto 10

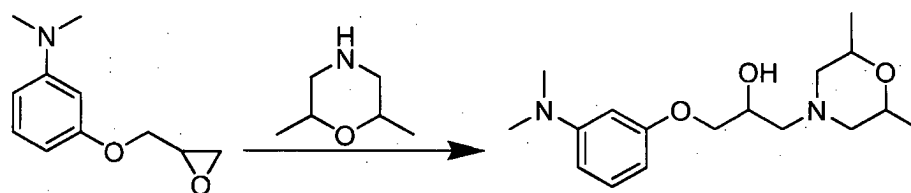
[0268]



[0269] A una solución de NaOH (1,21 g, 30,29 mmol) en H₂O (1,5 ml) se añadieron 3 - (dimetilamino) fenol (500 mg, 3,65 mmol), (n - C₄H₉)₄N⁺HSO₄⁻ (50 mg, 0,146 mmol) y 2 - (clorometil) oxirano (1,35 g, 14,60 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, se añadieron 10 ml de agua a la mezcla de reacción, a continuación, se extrajeron con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, y se concentraron para proporcionar 320 mg de producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 50: 1 a éter de petróleo: acetato de etilo = 10: 1) para dar 180 mg del producto purificado (rendimiento: 25,5 %).

b. Preparación del compuesto A0042

[0270]



10
 $C_{11}H_{16}NO_2$
 P mol: 193, 24

A0042
 $C_{17}H_{28}N_2O_3$
 P mol: 309,3

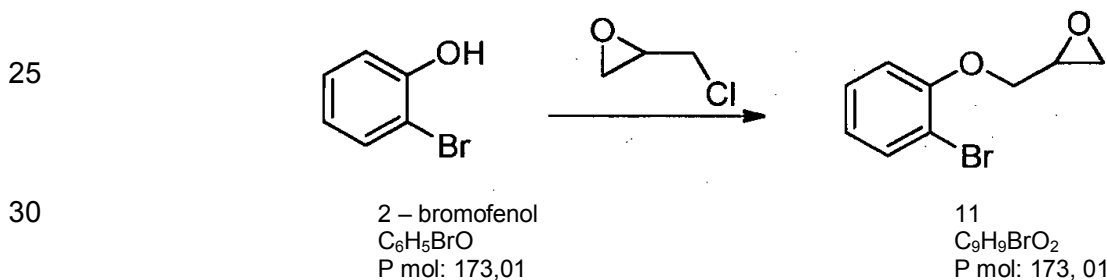
5 **[0271]** Una mezcla de **10** (160 mg, 0,83 mmol), 2,6 - dimetilmorfolina (0,2 ml, 1,66 mmol) y H_2O (0,3 ml) se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se extrajo entonces con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para proporcionar 220 mg de producto crudo en forma de aceite amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener 100 mg del producto purificado como un aceite amarillo (rendimiento: 39,2 %
 10 %, confirmado por 1H RMN, pureza del 97,4 % por HPLC).

[0272] 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,13 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,30 – 6,27 (m, 2H); 4,15 – 4,11 (m, 1H); 4,10 - 3,94 (m, 2H); 3,75 - 3,65 (m, 2H); 2,93 (s, 6H); 2,85 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H); 2,71 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H); 2,56 - 2,51 (m, 2H); 2,05 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H); 1,80 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H); 1,17 (s, 3H); 1,16 (s, 3H). MS (ESI) calculado para $C_{17}H_{28}N_2O_3$ (m / z): 308,21, encontrado: 309,3 $[M + 1]^+$.

Preparación del compuesto A0043

a. Preparación del compuesto 11

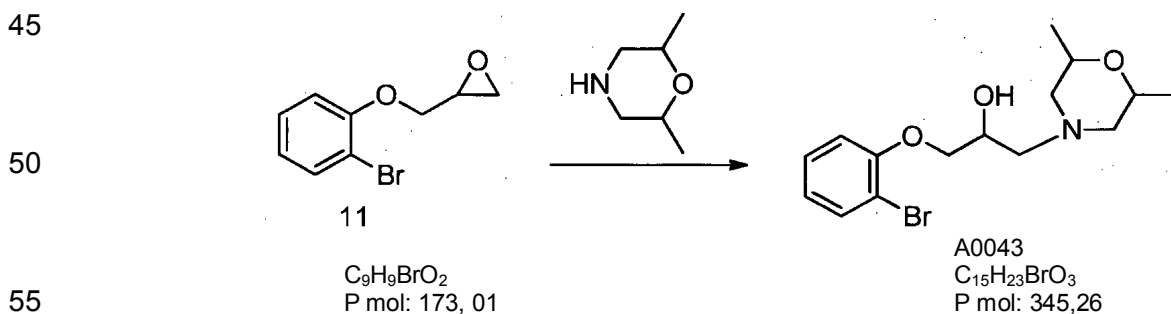
[0273]



35 **[0274]** A 1,5 ml de NaOH (50%) se añadieron 2 - bromofenol (850 mg, 4,91 mmol), (n - C_4H_9) $_4$ NHSO $_4^-$ (66 mg, 0,1965 mmol) y 2 - (clorometil) oxirano (1,5 ml, 19,65 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche (18 horas). A continuación, se añadió NaOH 1N y la solución se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener 400 mg de producto purificado en forma de aceite incoloro (rendimiento: 35,7 %, confirmado por 1H RMN).

b. Preparación de compuesto A0043

[0275]

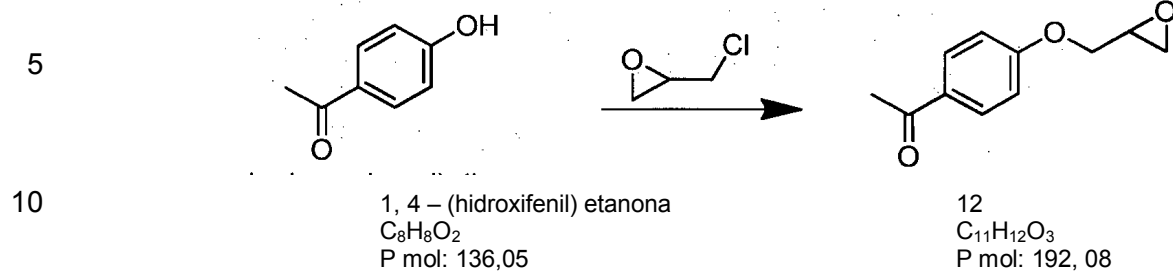


55 **[0276]** La mezcla de **11** (228 mg, 1 mmol), 2,6 - dimetilmorfolina (0,18 ml, 1,5 mmol) y H_2O (0,2 mL) se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para proporcionar 350 mg de producto crudo en forma de aceite amarillo. El producto crudo (150 mg) se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para obtener 80 mg del producto del título en forma de sólido blanco (rendimiento: 23 %)

Preparación del compuesto 0044

a. Preparación del compuesto 12

[0277]

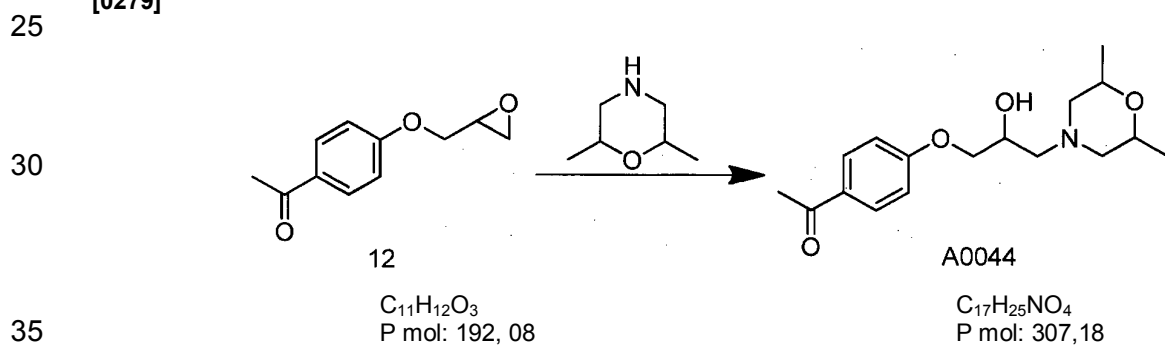


15 [0278] A una solución de 1 - (4 - hidroxifenil) - etanona (500 mg, 3,67 mmol), $(n - C_4H_9)_4NHSO_4^-$ (50 mg, 0,147 mmol) y 2 - (clorometil) oxirano (0,87 ml, 11 mmol) se añadió una solución de NaOH (1,2 g, 30,46 mmol) en H_2O (1,2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL), se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, y se concentraron al vacío para dar 1 g de producto crudo en forma de líquido rojo. El producto crudo se purificó por gel de sílice para obtener 350 mg de producto purificado en forma de líquido incoloro (rendimiento: 49 %, confirmado por 1H RMN).

20

b. Preparación del compuesto A0044

[0279]



40 [0280] Una mezcla de 2, 6 - dimetilmorfolina (0,44 ml, 3,64 mmol), el compuesto **12** (350 mg, 1,82 mmol) y H_2O (0,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche (18 horas). TLC sugirió que la reacción era completa. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para el producto crudo en forma de líquido amarillo. El producto crudo se purificó por gel de sílice para obtener 200 mg del producto purificado en forma de sólido blanco y 130 mg del isómero en forma de líquido amarillo (rendimiento: 35 %, confirmado por 1H RMN y MS, pureza del 98,4 % por HPLC).

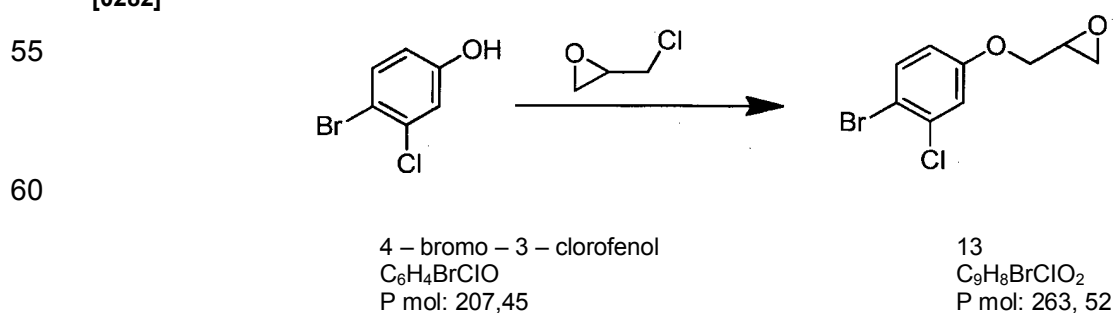
45 [0281] 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,93 (dt, $J = 8,4, 3,2$ Hz, 1H); 6,96 (dt, $J = 6,8, 2,8$ Hz, 1H); 4,15 - 4,12 (m, 1H); 4,6 - 4,4 (m, 2H); 3,74 - 3,65 (m, 2H); 2,85 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H); 2,71 (dt, $J = 10,8, 1,6$ Hz, 1H); 2,57 - 2,47 (m, 5H); 2,07 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H); 1,80 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H); 1,18 (s, 3H); 1,16 (s, 3H). MS (ESI) calculado para $C_{17}H_{25}NO_4$ (m/z): 307,18, encontrado: 308,2 $[M + 1]^+$.

Preparación del compuesto A0045

50

a. Preparación del compuesto 13

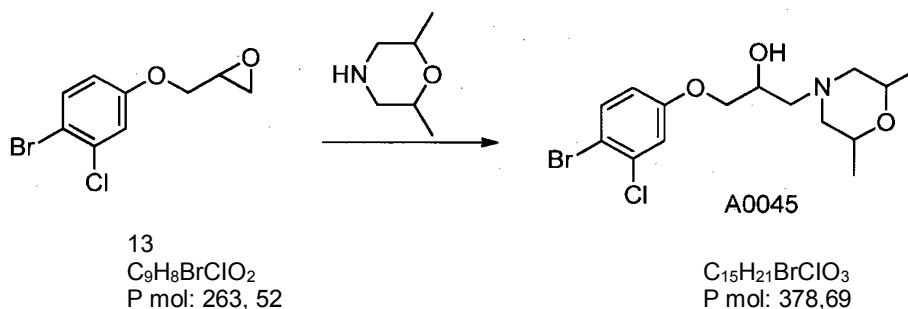
[0282]



[0283] A una solución de 4 - bromo - 3 - clorofenol (500 mg, 2,41 mmol), (n - C₄H₉)₄NHSO₄⁻ (33 mg, 0,0964 mmol) y 2 - (clorometil) oxirano (0,57 ml, 7,23 mmol) se añadió una solución de NaOH (0,8 g, 20 mmol) en H₂O (0,8 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche (18 horas). La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml), se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 0,6 g de producto crudo en forma de líquido amarillo. El producto crudo se purificó por gel de sílice para obtener 280 mg del producto purificado como un aceite incoloro (rendimiento: 44 %, confirmado por ¹H RMN).

b. Preparación del compuesto A0045

[0284]

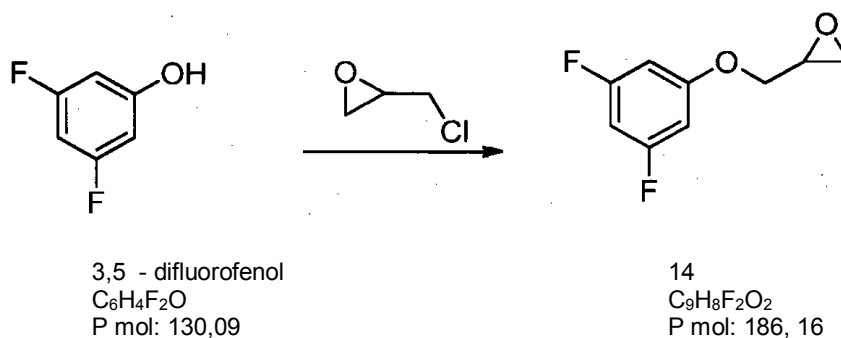


[0285] La mezcla de 2, 6 - dimetilmorfolina (0,17 ml, 1,43 mmol), **13** (250 mg, 0,95 mmol) y H₂O (0,2 ml) se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. La cromatografía en capa fina sugirió la reacción completa. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para obtener el producto crudo en forma de líquido amarillo. El producto crudo se purificó por gel de sílice para obtener 150 mg del producto del título como un sólido blanco y 70 mg del isómero en forma de líquido amarillo (41 %, confirmados por ¹H RMN y MS, 98,2 % por HPLC).

Preparación del compuesto A0046

a. Preparación del compuesto 14

[0286]

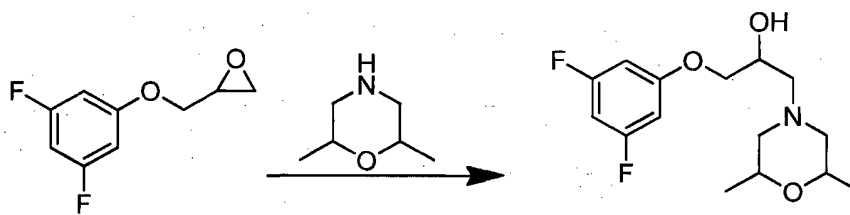


[0287] Para 1,3 ml de NaOH (50%) se añadieron 3, 5 - difluorofenol (0,528 g, 4,0 mmol), (n - C₄H₉)₄NHSO₄⁻ (54 mg, 0,16 mmol) y 2 (clorometil) oxirano (1,48 g, 16 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. A continuación, se añadió NaOH 1N y la solución se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener 300 mg del producto purificado en forma de aceite incoloro (rendimiento: 40%, confirmado por ¹H RMN).

b. Preparación del compuesto A0046

[0288]

5



10

14
C₉H₈F₂O₂
P mol: 186, 16

A0046
C₁₅H₂₁F₂NO₃
P mol: 377,04

15

[0289] Una mezcla de **14** (156 mg, 0,83 mmol), 2,6 - dimetilmorfolina (191 mg, 1,66 mmol) y H₂O (0,2 ml) se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener el producto purificado (132 mg) en forma de aceite incoloro (rendimiento: 52,8 %). La estructura se confirmó por ¹H RMN y MS, pureza del 97,4 % por HPLC.

20

[0290] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 6,46 - 6,42 (m, 3H); 4,12 - 4,7 (m, 1H); 3,98 - 3,91 (m, 2H); 3,74 - 3,64 (m, 2H); 2,83 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H); 2,69 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H); 2,56 - 2,44 (m, 2H); 2,06 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H); 1,80 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H); 1,18 (s, 3H); 1,16 (s, 3H). MS (ESI) calculado para C₁₅H₂₁F₂NO₃ (*m/z*): 377,04, 379,04, encontrado: 377,9 [M + 1]⁺, 379,9 [M + 1]⁺.

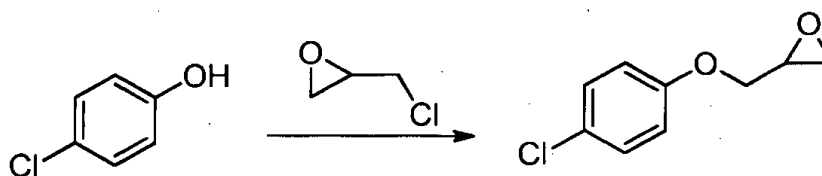
25

Preparación del compuesto A0047

a. Preparación del compuesto 15

30

[0291]



35

4 - clorofenol
C₆H₅ClO
P mol: 130,09

15
C₉H₉ClO₂
P mol: 184, 62

40

45

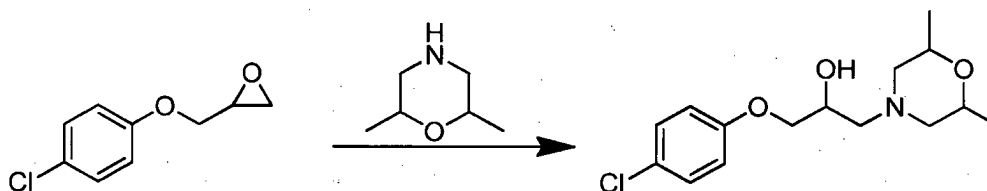
[0292] A 1,3 ml de NaOH (50%) se añadieron 4 - clorofenol (500 mg, 3,9 mmol), (n - C₄H₉)₄NHSO₄⁻ (53 mg, 0,156 mmol) y 2 (clorometil) oxirano (902 g, 9,75 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. A continuación, se añadió NaOH 1N y la solución se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener 370 mg del producto purificado en forma de aceite incoloro (rendimiento: 51, 5%).

50

b. Preparación del compuesto A0047

55

[0293]



60

15
C₉H₉ClO₂
P mol: 184, 62

A0047
C₁₅H₂₂ClNO₃
P mol: 299,13

65

[0294] Una mezcla del compuesto **15** (332 mg, 1,8 mmol), 2,6 - dimetilmorfolina (0,44 ml, 3,6 mmol) y H₂O (0,6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche (18 horas). Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se

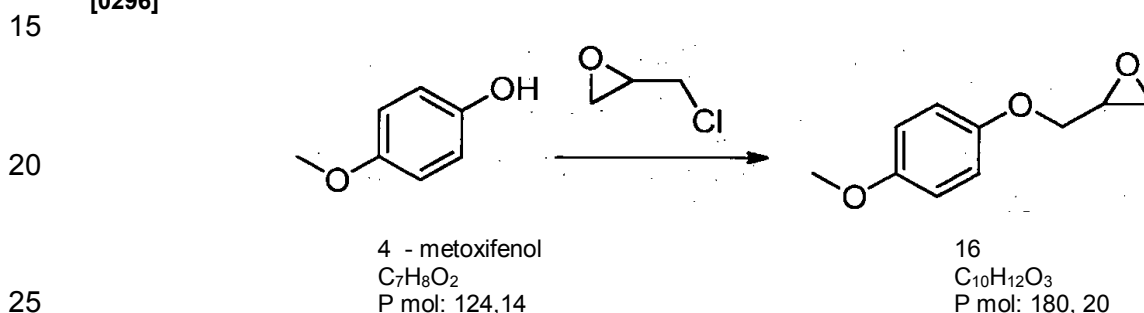
concentró al vacío para proporcionar 520 mg de producto crudo como aceite amarillo (rendimiento del 96,6 %). Aproximadamente 120 mg del producto crudo se purificaron por cromatografía en capa fina preparativa para obtener 62 mg del producto purificado (rendimiento: 51,6 %, confirmado por ^1H RMN y MS, pureza del 98,4 % por HPLC).

5 **[0295]** ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,23 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 6,85 (dt, $J = 7,2$ Hz, 1H); 4,13 – 4,07 (m, 1H); 3,97 – 3,92 (m, 2H); 3,73 – 3,63 (m, 2H); 2,83 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 2,69 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H); 2,57 – 2,45 (m, 2H); 2,06 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H); 1,79 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H); 1,18 (s, 3H); 1,16 (s, 3H). MS (ESI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$ (m / z): 299,13, encontrado: 300,3 $[\text{M} + 1]^+$.

10 **Preparación del compuesto A0048**

a. Preparación del compuesto 16

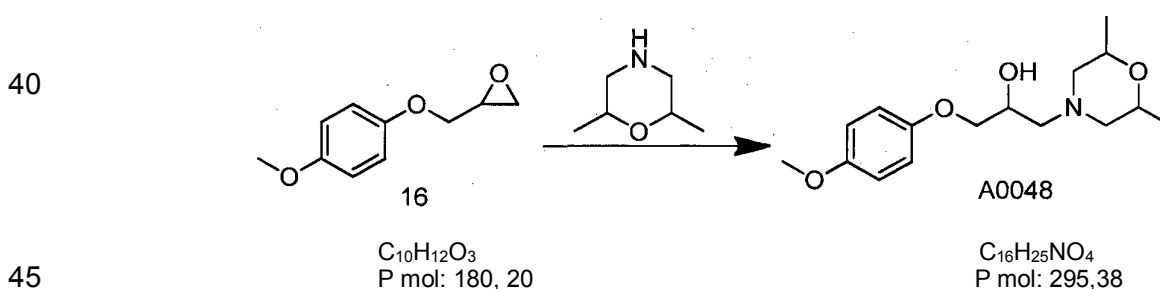
15 **[0296]**



30 **[0297]** Para 1,3 ml de NaOH (50 %) se añadieron 4 - metoxifenol (500 mg, 4,03 mmol), $(n - \text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NHSO}_4^-$ (54 mg, 0,16 mmol) y 2 - (clorometil) oxirano (1,26 ml, 16,13 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. Después, se añadió NaOH 1N y la solución se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 555 mg del producto deseado en forma de aceite amarillo (rendimiento: 76,5 %).

35 b. Preparación del compuesto A0048

40 **[0298]**



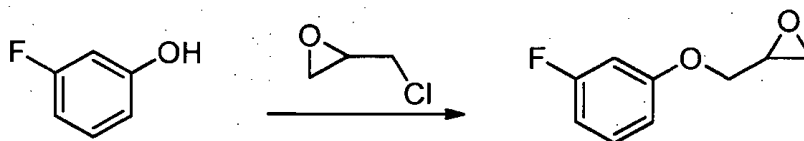
50 **[0299]** La mezcla de **16** (200 mg, 1,1 mmol), 2,6 - dimetilmorfolina (0,27 ml, 2,2 mmol) y H_2O (0,3 mL) se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para proporcionar 324 mg de producto crudo en forma de aceite incoloro (rendimiento: 98,9 %). El producto crudo (120 mg) se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para obtener 48 mg del producto del título (rendimiento: 40 %). La estructura se confirmó por ^1H RMN y MS, pureza del 96,6 % por HPLC.

55 **Preparación del compuesto A0049**

a. Preparación del compuesto 17

60 **[0300]**

5



10

3 - fluorofenol
 C_6H_5FO
 P mol: 112,10

17
 C_9H_9FO
 P mol: 152, 17

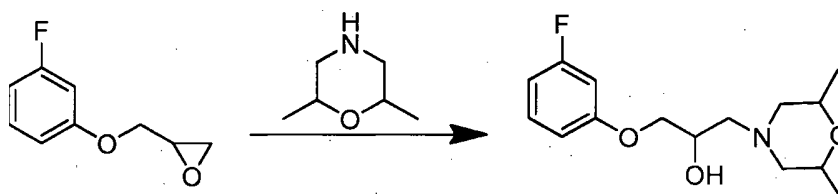
15 **[0301]** A una solución de NaOH (1,480 g, 37,01 mmol) en H_2O (2 ml) se añadieron 3 - fluorofenil (500 mg, 4,46 mmol), $(n - C_4H_9)_4NHSO_4^-$ (60 mg, 0,178 mmol) y 2 - (clorometil) oxirano (1,659 g, 17,85 mmol) 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. Cuando la reacción se consideró completa, se añadieron 10 ml de agua a la mezcla de reacción, que se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, y se concentraron para proporcionar 641 mg de producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo / acetato de etilo = 100 / 1 a éter de petróleo / acetato de etilo = 50 / 1) para proporcionar 421 mg de producto purificado (rendimiento: 56,2 %) La estructura se confirmó por 1H RMN, tal y como se muestra a continuación.

20

25

b. Preparación del compuesto A0049

[0302]



30

35

17
 C_9H_9FO
 P mol: 152, 17

A0049
 $C_{15}H_{22}FNO_3$
 P mol: 283,16

40

45

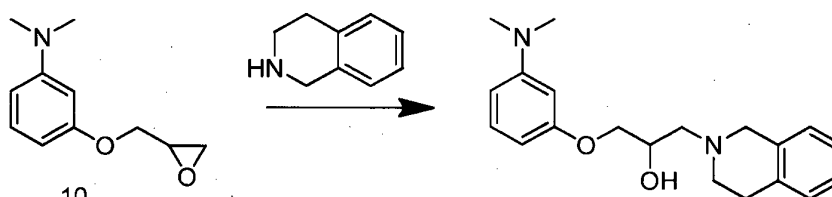
[0303] Una mezcla de 2, 6 - dimetilmorfolina (137 mg, 1,190 mmol), **17** (100 mg, 0,595 mmol) y H_2O (0,2 ml) se agitó durante una noche (18 horas) a temperatura ambiente. Cuando la reacción se había completado, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para proporcionar 220 mg del producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 50:1 a éter de petróleo: acetato de etilo = 10: 1) para proporcionar 101 mg de producto purificado (rendimiento: 59,9 %, confirmado por 1H RMN, pureza del 96,8 % por HPLC).

50

[0304] 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,25 - 7,19 (m, 1H); 6,72 - 6,62 (m, 3H); 4,15 - 4,09 (m, 1H); 3,97 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H); 3,76 - 3,64 (m, 2H); 2,85 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H); 2,70 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H); 2,59 - 2,47 (m, 2H); 2,07 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H); 1,81 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H); 1,18 (s, 3H); 1,17 (s, 3H); calculado para $C_{15}H_{22}FNO_3$ (m / z): 283,16. encontrado: 284,2 $[M + 1]^+$.

55

[0305]



60

65

A0050

$C_{11}H_{15}NO_2$
P mol: 193, 24

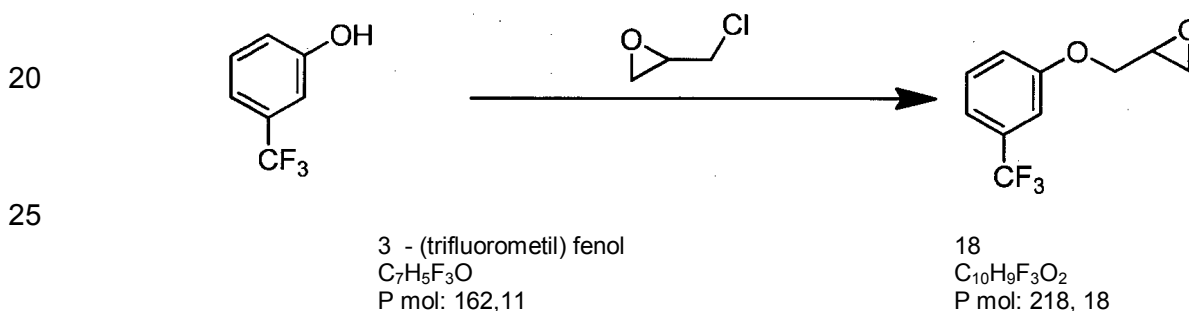
$C_{20}H_{26}N_2O_2$
P mol: 326, 44

5 **[0306]** La mezcla de 1, 2, 3, 4 - tetrahydroisoquinolina (133 mg, 1,036 mmol), **10** (100 mg, 0,518 mmol) y H_2O (0,2 ml) se agitó durante una noche (18 horas) a temperatura ambiente. Una vez que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para proporcionar 280 mg de producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 20: 1) y cromatografía en capa fina preparativa (acetato de etilo) para dar 50 mg del producto final (rendimiento: 30,0 %; confirmado por 1H RMN y MS, pureza del 97,9 % por HPLC).

Preparación del compuesto 51

a. Preparación del compuesto 18

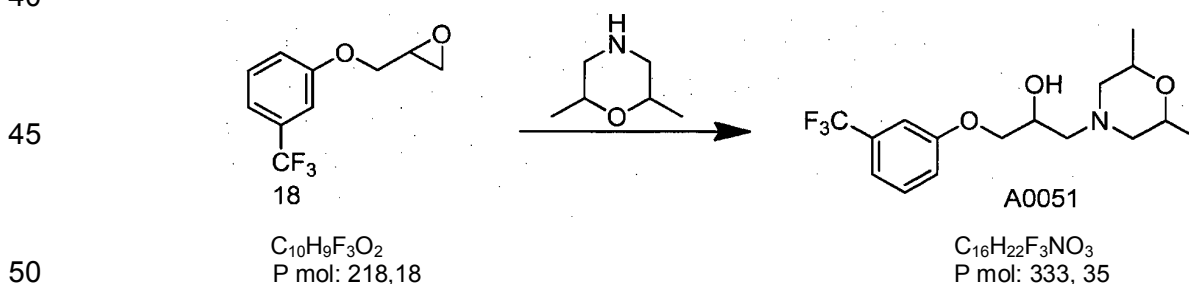
15 **[0307]**



30 **[0308]** A 1,0 ml de NaOH (50 %) se añadieron 3 - (trifluorometil) fenol (486 mg, 3,0 mmol), $(n - C_4H_9)_4NHSO_4^-$ (40 mg, 0,12 mmol) y 2 - (clorometil) oxirano (0,92 ml, 12 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. Luego, se añadió NaOH 1N y la solución se extrajo con diclorometano, se combinaron las capas orgánicas, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 160 mg de producto final en forma de aceite incoloro (rendimiento: 24,5 %).

b. Preparación del compuesto A0051

40 **[0309]**



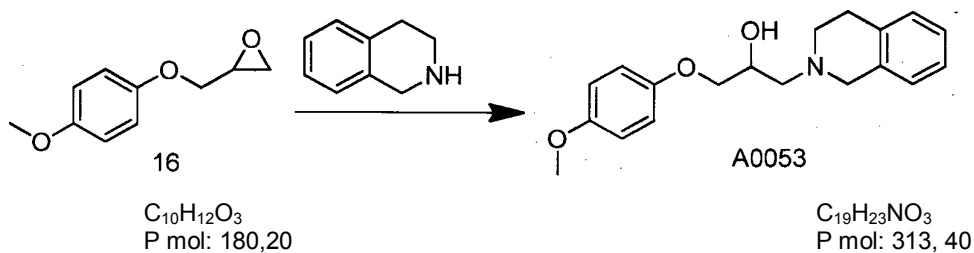
55 **[0310]** La mezcla de **18** (160 mg, 0,73 mmol), 2, 6 - dimetilmorfolina (168 mg, 1,46 mmol) y H_2O (0,2 mL) se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna para obtener **A0051** en forma de sólido blanco (126 mg, rendimiento: 52 %). El producto (70 mg) se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para dar 30 mg de A0051 en forma de sólido blanco (rendimiento: 22 %). La estructura se confirmó por 1H RMN y MS, pureza del 96,6 % por HPLC.

Preparación del compuesto A0053

60 **[0311]**

65

5



10

15

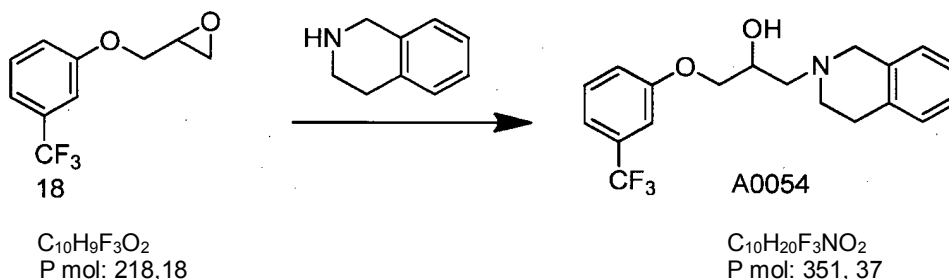
[0312] La mezcla de **16** (100 mg, 0,56 mmol), 1, 2, 3, 4 - tetrahidroisoquinolina (148 mg, 1,1 mmol) y H_2O (0,2 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para dar 180 mg de producto crudo como aceite amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para obtener 141 mg del producto deseado (rendimiento: 80,4 %). La estructura se confirmó por 1H RMN 1H y MS, pureza del 99,2 % por HPLC.

Preparación del compuesto A0054

20

[0313]

25



30

35

40

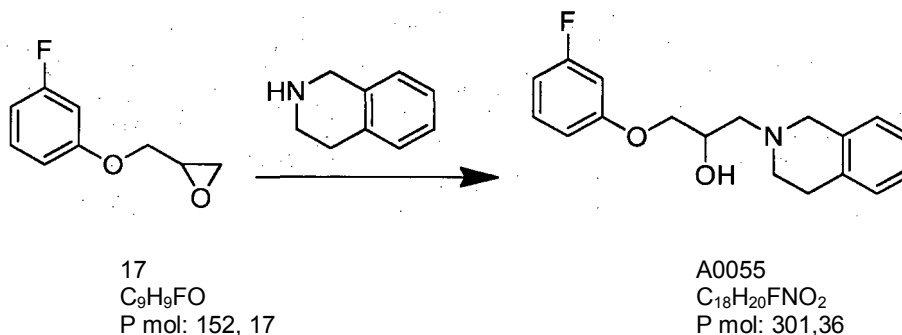
[0314] Una mezcla de 1, 2, 3, 4 - tetrahidroisoquinolina (426 mg, 3,2 mmol), **18** (350 mg, 1,6 mmol) y H_2O (0,3 mL) se agitó durante una noche (18 horas) a temperatura ambiente. Una vez que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para el producto crudo en forma de líquido amarillo. El producto crudo se purificó por gel de sílice para obtener 400 mg del producto del título en forma de líquido amarillo. (Rendimiento: 71 %) 120 mg del producto en crudo se purificaron por cromatografía en capa fina preparativa para obtener el producto del título en forma de líquido incoloro (40 mg, rendimiento: 23 %). La estructura se confirmó por 1H RMN y MS, pureza del 97,0 % por HPLC.

Preparación del compuesto A0055

45

[0315]

50



55

60

65

[0316] Una mezcla de 1, 2, 3, 4 - tetrahidroisoquinolina (158 mg, 1,190 mmol), **17** (100 mg, 0,595 mmol) y H_2O (0,2 ml) se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. La cromatografía en capa fina sugirió la reacción completa. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para proporcionar 286 mg de producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo / acetato de etilo = 5 / 1 y acetato de etilo de cromatografía en capa fina preparativa para proporcionar 51 mg de producto final (rendimiento: 25,8 %; confirmado por 1H RMN y MS, pureza del 98,7% por HPLC).

Preparación del compuesto A0056**[0317]**

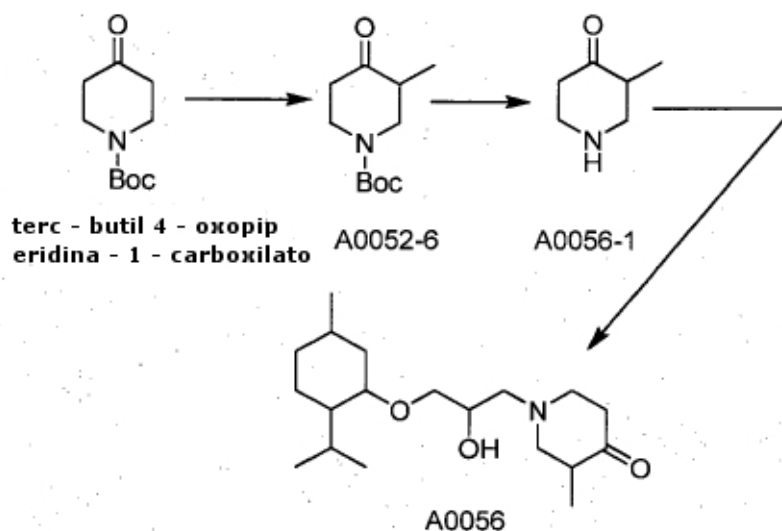
5

10

15

20

25

**a) Preparación del compuesto A0052 - 6**

30

35

[0318] NaH (634 mg, 15,85 mmol) se añadió a una solución de terc - butil 4 - oxopiperidina - 1 - carboxilato (3 g, 15,1 mmol) en 40 mL de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron lentamente 1,9 mL de yodometano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche (18 horas). Se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para proporcionar 3,5 g de producto crudo en forma de aceite de color amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía eluida con éter de petróleo: acetato de etilo = 50: 1 a 10: 1 para obtener 320 mg del producto deseado en forma de aceite incoloro (rendimiento: 10 %). La estructura se confirmó por ^1H RMN.

b. Preparación del compuesto A0056 - 1

40

45

[0319] A la solución de **A0052 - 6** (300 mg, 1,41 mmol) en 3 ml de diclorometano se le añadieron 0,6 mL de ácido trifluoroacético y la mezcla se mantuvo en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, a la mezcla se añadieron 30 mL de NaOH (20%, ac) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 122 mg del producto crudo en forma de aceite amarillo. El producto crudo se utilizó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional (rendimiento: 75 %). La estructura se confirmó por ^1H RMN.

c. Preparación de compuesto A0056

50

55

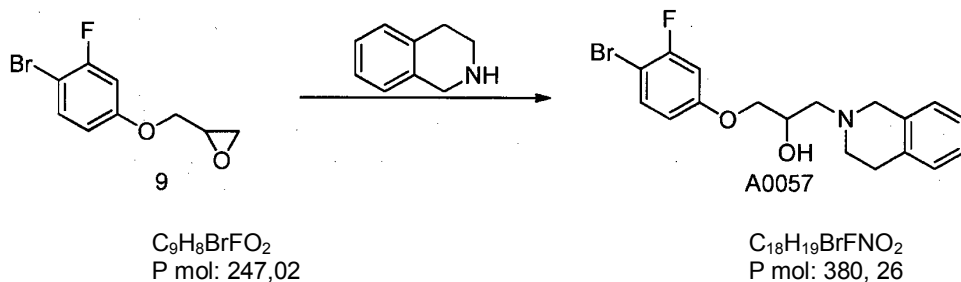
[0320] La mezcla del compuesto **A0056 - 1** (115 mg, 1,02 mmol), el compuesto **1** (323 mg, 1,53 mmol) y H_2O (0,3 mL) se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. La cromatografía en capa fina se utiliza para controlar el progreso de las reacciones. La mezcla de reacción se enfrió mediante la extracción con acetato de etilo, seguido de un lavado con agua y salmuera. La mezcla de reacción enfriada se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 300 mg de producto crudo en forma de aceite amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener 20 mg del producto del título en forma de aceite incoloro (rendimiento: 6 %). La estructura fue confirmada por ^1H NMR y MS.

Preparación de compuesto A0057

60

[0321]

65



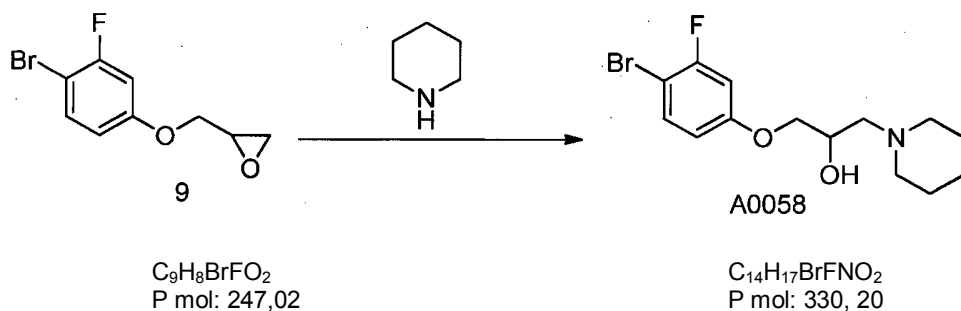
10

15 **[0322]** Una mezcla del compuesto **9** (100 mg, 0,4 mmol), 1, 2, 3, 4 - tetrahidroisoquinolina (107 mg, 0,8 mmol) y H_2O (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche (18 horas). La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para obtener 75 mg del producto del título (rendimiento: 48,7 %). La estructura se confirmó por 1H RMN y la pureza fue del 98,8 % por HPLC.

20 **[0323]** 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,41 (dd, $J = 8,0, 8,8$ Hz, 1H); 7,17 - 7,11 (m, 3H); 7,04 - 7,02 (m, 1H); 6,74 (dd, $J = 2,4, 10,4$ Hz, 1H); 6,64 - 6,67 (m, 1H); 4,17 - 4,21 (m, 1H); 4,02 - 3,99 (m, 2H); 3,87 (d, $J = 14, 4$ Hz, 1H.); 3,67 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H.); 2,99 - 2,91 (m, 3H); 2,81 - 2,67 (m, 3H); calculado para $C_{18}H_{19}BrFNO_2$ (m / z): 380,25. encontrado: 380,1 $[M + 1]^+$.

25 **Preparación del compuesto A0058**

30 **[0324]**



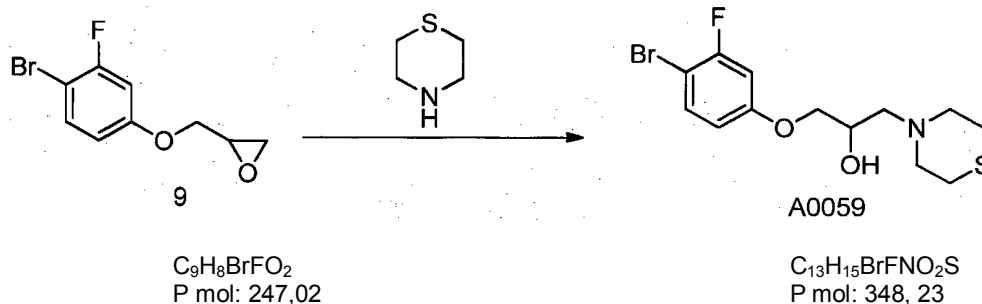
35

40 **[0325]** Una mezcla de **9** (90 mg, 0,36 mmol), piperidina (62 mg, 0,73 mmol) y H_2O (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche (18 horas). La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para obtener 88 mg del producto del título (rendimiento: 73,6 %). La estructura se confirmó por 1H RMN y la pureza fue del 98,8 % por HPLC.

45 **[0326]** 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,39 (dd, $J = 8,0, 8,8$ Hz, 1H); 6,72 (dd, $J = 3,2, 10,8$ Hz, 1H); 6,65 - 6,61 (m, 1H); 4,6 - 4,3 (m, 1H); 3,93 - 3,92 (m, 2H); 2,61 (m, 2H); 2,46 - 2,42 (m, 2H); 2,36 (s, 2H); 1,62 - 1,55 (m, 4H); 1,48 - 1,44 (m, 2H); calculado para $C_{14}H_{19}BrFNO_2$ (m / z): 332,21. encontrado: 332,1 $[M + 1]^+$.

50 **Preparación del compuesto A0059**

55 **[0327]**



60

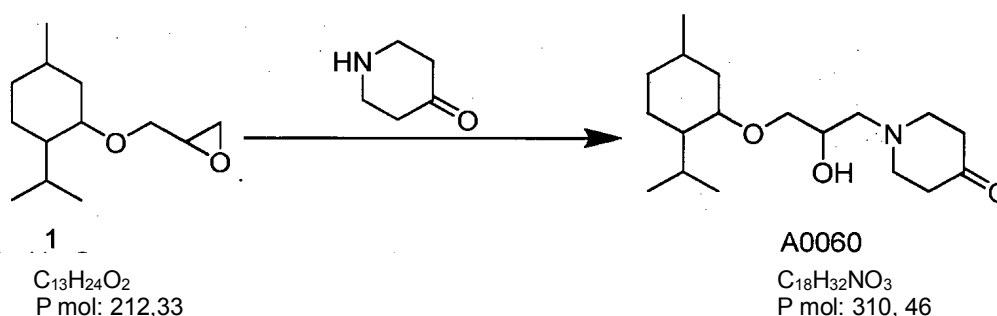
65

[0328] Una mezcla de **9** (90 mg, 0,36 mmol), tiomorfolina (75 mg, 0,73 mmol) y H₂O (0,2 ml) se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. La cromatografía en capa fina se utiliza para controlar el progreso de la reacción. El precipitado que se formó se recogió por filtración y se lavó con H₂O para obtener 96 mg del producto del título (rendimiento: 76,1 %).

[0329] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,40 (dd, *J* = 8,4, 8,8 Hz, 1H); 6,72 (dd, *J* = 2,8, 10,0 Hz, 1H); 6,63 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H); 4,07 – 4,03 (m, 1H); 3,94 - 3,90 (m, 2H); 3,46 (s, 1H); 2,96 - 2,91 (m, 2H); 2,76 - 2,67 (m, 6H); 2,59 (dd, *J* = 4,0, 12,8 Hz, 1H); 2,49 (dd, *J* = 9,6, 12,8 Hz, 1H); calculado para C₁₃H₁₇BrFNO₂S (*m/z*): 350,25. encontrado: 352,2 [M + 1]⁺.

Preparación del compuesto A0060

[0330]

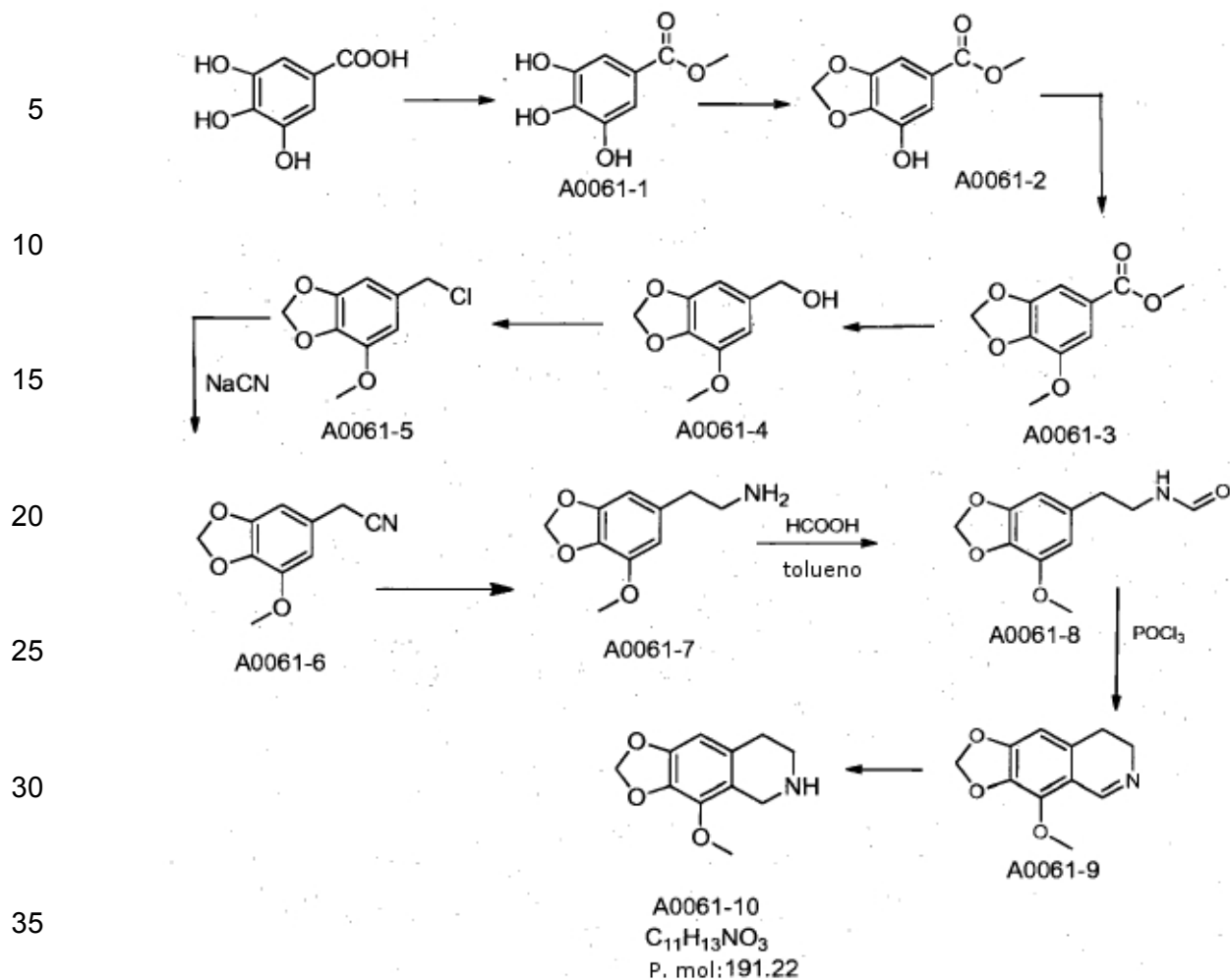


[0331] Una mezcla del compuesto **1** (200 mg, 0,943 mmol) y piperidin – 4 - ona (112 mg, 1,132 mmol) en H₂O (0,5 ml) se agitó durante 3 días. La mezcla se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío para proporcionar 259 mg de producto crudo. La mezcla se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó, y se concentró al vacío para proporcionar 259 mg del producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano / metanol = 200 / 1 - diclorometano / metanol = 50 / 1) para dar 80 mg de producto final (rendimiento: 27 %). La estructura se confirmó por ¹H RMN y LC - MS. Pureza del 100 % por HPLC.

[0332] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,92 - 3,86 (m, 1H); 3,72 - 3,62 (m, 1H); 3,36 - 3,30 (m, 1H); 3,07 (td, *J* = 10,8, 4,0 Hz, 1H); 2,97 - 2,90 (m, 2H); 2,81 - 2,75 (m, 2H); 2,64 - 2,41 (m, 6H); 2,22 – 2,14 (m, 1H); 2,12 – 2,07 (m, 1H); 1,67 - 1,58 (m, 2H); 1,36 - 1,20 (m, 3H); 1,02 - 0,77 (m, 13H). MS (ESI) calculado para C₁₈H₃₃NO₃ (*m/z*): 311,46. encontrado: 312,4 [M + 1]⁺.

Preparación del compuesto A0061

[0333]



a. Preparación del compuesto A0061 - 10

i. Síntesis del compuesto A0061 - 1

[0334] A una solución de ácido 3, 4, 5 - trihidroxibenzoico (3 g, 17,6 mmol) en metanol (30 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,9 ml) y la mezcla se agitó en reflujo durante 1,5 horas. El recipiente de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio saturado a 0 °C. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo concentrado se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se secó al vacío para dar el compuesto A0061 - 1. (2,424 g, rendimiento: 74,8 %) en forma de sólido blanco.

ii. Síntesis del compuesto A0061 - 2

[0335] A una solución del compuesto A0061 - 1 (1 g, 5,43 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (25 ml) se añadió carbonato de hidrógeno de potasio ($KHCO_3$) (0,54 g, 5,43 mmol) seguido de dibromometano (0,4 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1,5 horas en nitrógeno. La reacción se enfrió y se vertió en agua (50 ml). La mezcla se extrajo con éter. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar un aceite crudo que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 5: 1) para producir el compuesto A0061 - 2. (580 mg, rendimiento: 55 %, RMN confirmado) en forma de sólido blanco.

iii. Síntesis del compuesto A0061 - 3

[0336] A una suspensión de carbonato de potasio (K_2CO_3) (211 mg, 1,53mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (5 mL) se añadió una solución del compuesto A0061 - 2 (200 mg, 1,02 mmol) en DMSO (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió yoduro de metilo (217 mg, 1,53 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante otras 4 horas. El yoduro de metilo se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para

producir el compuesto **A0061 - 3**. (180 mg, rendimiento: 84 %, ^1H RMN confirmado) en forma de sólido amarillo.

iv. Síntesis del compuesto A0061 - 4

5 **[0337]** El compuesto **A0061 - 3** (56 mg, 0,27 mmol) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) (40 mg, 1,08 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se enfrió con agua fría (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para producir el compuesto **A0061 - 4**. (48 mg, rendimiento: 97,7 %, ^1H RMN confirmado) en forma de aceite amarillo.

10

v. Síntesis del compuesto A0061 - 5

15 **[0338]** A una mezcla del compuesto **A0061 - 4** (1,15 g, 5,5 mmol) en THF (20 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La reacción se enfrió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para dar el compuesto **A0061 - 5**. (1,056 g, rendimiento: 95,5 %, ^1H RMN confirmado) en forma de sólido amarillo.

vi. Síntesis del compuesto A0061 - 6

20 **[0339]** Una solución del compuesto **A0061 - 5** (1,056 g, 5,25 mmol) y cianuro de sodio (NaCN) (0,52 g, 10,5 mmol) en dimetilformamida (DMF) (25 ml) se agitó a 100 °C durante 4 horas tras lo cual, el color de la mezcla de reacción cambió de amarillo a negro. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con agua, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto **A0061 - 6**. (630 mg, rendimiento: 62,8 %, ^1H RMN confirmado) en forma de sólido marrón.

25

vii. Síntesis del compuesto A0061 - 7

30 **[0340]** A una mezcla de etanol (EtOH) (20 mL), agua (8 mL) y HCl 1N (2 mL) se añadieron PtO_2 (200 mg) y el compuesto **A0061 - 6** (630 mg, 3,56 mmol) y la mezcla de reacción se hidrogenó durante la noche (18 horas) a 40 psi de H_2 a temperatura ambiente. La cromatografía de capa fina mostró que la reacción era completa. La solución se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron agua y NaOH 1M hasta que la solución alcanzó un pH = 13 ~ 14. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto **A0061 - 7**. (670 mg, rendimiento: 96,5 %, ^1H RMN confirmado) en forma de aceite marrón.

35

viii. Síntesis del compuesto A0061 - 8

40 **[0341]** Una mezcla del compuesto **A0061 - 7** (670 mg, 3,44 mmol) y ácido fórmico (0,62 mL) en tolueno (20 mL) se calentó a reflujo durante 4 horas después de lo cual, se repartió la reacción entre agua y tolueno y la capa acuosa se extrajo con tolueno tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se concentraron para obtener el compuesto **A0061 - 8**. (539 mg, rendimiento: 70,3 %, ^1H RMN confirmado) en forma de sólido marrón.

45

ix. Síntesis del compuesto A0061 - 9

50 **[0342]** A una solución del compuesto **A0061 - 8** (500 mg, 2,24 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadieron POCl_3 (0,5 ml) y la mezcla de reacción se reflujo a 75 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se le añadió agua (20 ml), tolueno (20 ml) y NaOH al 20 % (5 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora y se enfrió. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se concentraron para obtener el producto crudo (394 mg) que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto **A0061 - 9**. (320 mg, rendimiento: 69,7%, ^1H RMN confirmado) en forma de sólido blanco.

55

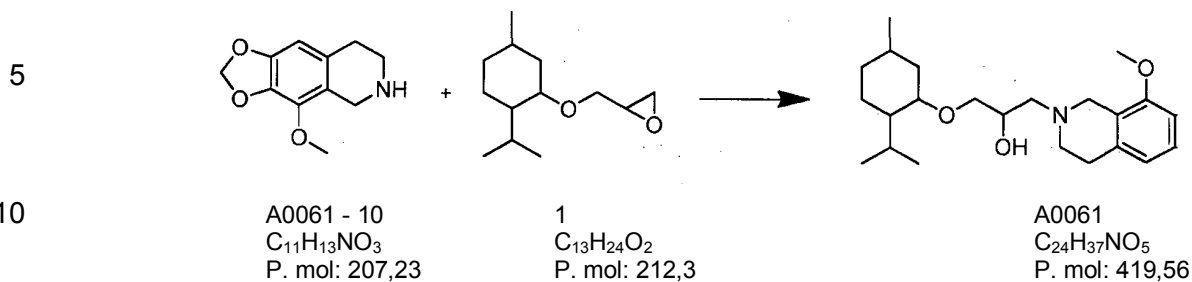
x. Síntesis del compuesto A0061 - 10

60 **[0343]** A una solución del compuesto **A0061 - 9** (2,16 g, 10,5 mmol) en metanol (45 ml) se añadió NaBH_4 (2,0 g, 52,7 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. TLC sugirió la reacción completa. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el disolvente y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con H_2O y salmuera, se secó, y se concentró al vacío para proporcionar 2,1 g de producto crudo. El producto crudo se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió en la mezcla de metanol / ácido clorhídrico hasta un pH 1 ~ 2. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el disolvente, se añadió éter dietílico al residuo y apareció un sólido blanco. El sólido se filtró y se lavó con dietil éter tres veces y se secó para dar 1,708 g de producto final (rendimiento: 67 %).

65

b. Síntesis del compuesto A0061

[0344]

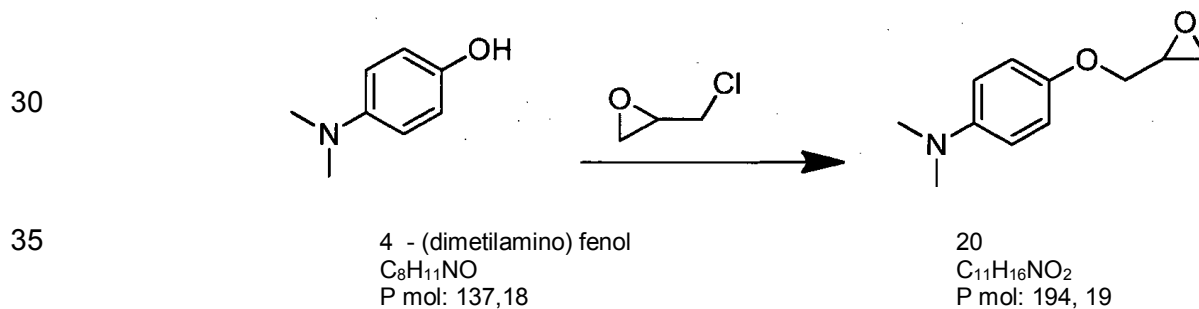


15 [0345] Una mezcla de **1** (171 mg, 0,805 mmol) y **19** (200 mg, 0,966 mmol) en H₂O (0,4 ml) se agitó durante una noche (18 horas). La cromatografía en capa fina sugirió la reacción completa. La mezcla se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó, y se concentró al vacío para proporcionar 405 mg de producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 200: 1 - diclorometano: metanol = 100: 1) para dar 60 mg de producto final (rendimiento: 15 %) y 227 mg de producto de la mezcla. La estructura se confirmó por ¹H RMN y LC - MS. Pureza del 95,8 % por HPLC.

20 **Preparación del compuesto A0062**

25 **a. Preparación del compuesto 20**

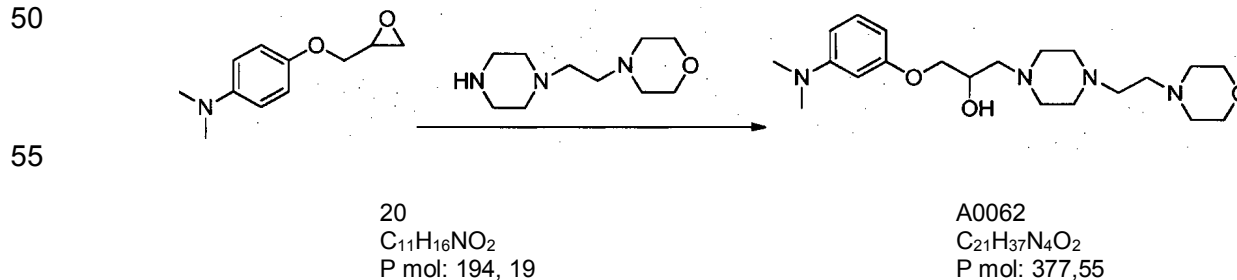
30 [0346]



40 [0347] A 1,2 ml de NaOH (50 %) se añadieron 4 (dimetilamino) fenol (500 mg, 3,65 mmol), (n - C₄H₉)₄N⁺HSO₄⁻ (50 mg, 0,14 mmol) y 2 - (clorometil) oxirano (1,14 ml, 14,6 mmol) en partes a 0 °C para formar una mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. Luego, se añadió NaOH 1N y la solución se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 210 mg de producto final en forma de aceite amarillo. (rendimiento: 29,8 %).

45 **b. Preparación del compuesto A0062**

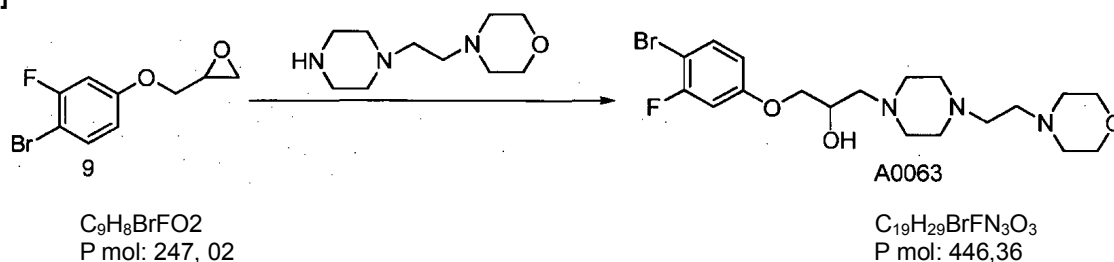
50 [0348]



60 [0349] Una mezcla del compuesto **20** (100 mg, 0,52 mmol), 1 - (2 - morfolinoetil) piperazina (206 mg, 1,04 mmol) y H₂O (0,2 ml) se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. La cromatografía en capa fina mostró que los materiales de partida se mantuvieron. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo en forma de aceite amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para obtener 5 mg del producto del título (rendimiento: 2,5 %).

Preparación del compuesto A0063

[0350]

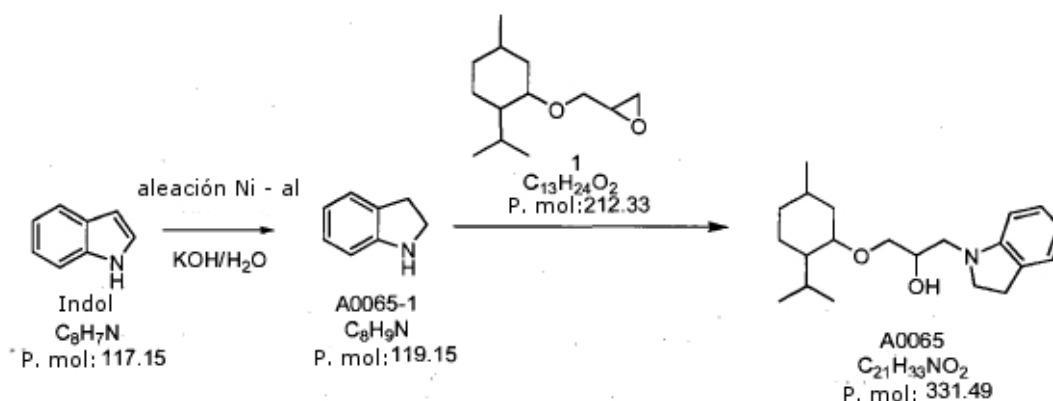


[0351] Una mezcla del compuesto **9** (100 mg, 0,4 mmol), 1 - (2 - morfolinoetil) piperazina (159 mg, 0,8 mmol) y H_2O (0,2 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente (18 horas). La cromatografía en capa fina controló el progreso de la reacción. Una vez que la reacción se consideró completa, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo en forma de aceite amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para obtener 26 mg del producto del título (rendimiento: 14,6 %, confirmado por 1H RMN y LC - MS pureza del 98,7 % por HPLC).

[0352] 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,38 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,72 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H); 6,63 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 4,08 - 4,06 (m, 1H); 3,94 - 3,93 (m, 2H); 3,71 (t, $J = 4,0$ Hz, 4H); 2,72 - 2,70 (m, 2H); 2,58 - 2,44 (m, 16H); calculado para $C_{19}H_{29}BrFN_3O_3$ (m / z): 446,35. encontrado: 446,2 $[M + 1]^+$.

Preparación del compuesto A0065

[0353]



a. Síntesis del compuesto A0065 - 1

[0354] A una solución de indol (1,0 g, 8,5 mmol) en etanol absoluto (20 ml), se añadió níquel Raney (100 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente a 10 atm H_2 durante la noche (18 horas). La mezcla se filtró y se lavó con etanol. El filtrado se concentró y se purificó por gel de sílice para obtener el producto del título en forma de líquido incoloro (824 mg, rendimiento: 81 %).

b. Síntesis del compuesto A0065

[0355] Una mezcla del compuesto **1** (148 mg, 0,7 mmol), **A0065 - 1** (125 mg, 1,05 mmol) y H_2O (0,2 ml) se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por gel de sílice para obtener el producto del título (102 mg, rendimiento: 44 %). La estructura se confirmó por 1H RMN y la pureza fue del 98,6 % por HPLC, tal y como se muestra a continuación.

[0356] 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,10 - 7,8 (m, 2H); 6,70 - 6,69 (m, 1H); 6,55 - 6,53 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,80 - 3,68 (m, 1H); 3,53 - 3,33 (m, 3H); 3,25 - 3,8 (m, 3H); 3,00 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H); 2,61 (t, $J = 3,6$ Hz, 1H); 2,25 - 2,11 (m, 2H); 1,66 - 1,55 (m, 2H); 1,37 - 1,30 (m, 1H); 1,03 - 0,77 (m, 13H). LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{33}NO_2$ (m / z): 331,49. encontrado: 332,6 $[M + 1]^+$.

Preparación del compuesto A0066

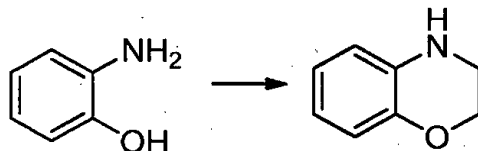
a. Síntesis del compuesto A0066 - 1

[0357]

5

10

15



2 - aminofenol
C₆H₇NO
P mol: 109,13

A0066 - 1
C₈H₉NO
P mol: 135, 17

20

[0358] Se disolvió 1, 2 - dibromoetano (1,51 g, 13,87 mmol) en 100 mL de acetona y se añadió una solución de 3,19 g de K₂CO₃ en 30 mL de agua. Una solución de 2 - aminofenol en 10 mL de suspensión de acetona se añadió lentamente a la suspensión. La solución se calentó a reflujo durante 24 horas. La acetona se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía eluida con éter de petróleo: acetato de éter = 50: 1 a 10: 1 para obtener 450 mg del producto deseado en forma de aceite marrón (rendimiento: 29 %).

25

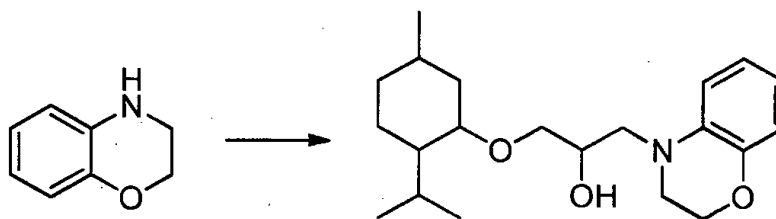
b. Síntesis del compuesto A0066

[0359]

30

35

40



A0066 - 1
C₈H₉NO
P mol: 135, 17

A0066
C₂₁H₃₂NO₃
P mol: 346,49

45

[0360] Una mezcla de **A0066 - 1** (135 mg, 1 mmol), **1** (254 mg, 1,2 mmol) y H₂O (0,3 ml) se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. La cromatografía en capa fina no mostró ninguna reacción. La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío para proporcionar 300 mg de producto crudo en forma de aceite amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía eluida con éter de petróleo: acetato de etilo = 10: 1 para obtener **A0066** en forma de aceite amarillo (25 mg, rendimiento: 7,2 %. ¹H - RMN.

50

[0361] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 6,84 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 6,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 6,73 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,64 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 4,23 (t, *J* = 4,3 Hz, 2H); 4,05 (s, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,51 - 3,25 (m, 5H); 3,11 (m, 1H); 2,47 (s, 1H); 2,19 (m, 1H); 2,11 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H); 1,68 - 1,61 (m, 3H); 1,29 (m, 3H); 1,02 - 0,78 (m, 13H); MS (ESI) calculado para C₂₁H₃₃NO₃ (m / z): 347,49. encontrado: 348,4 [M + 1]⁺.

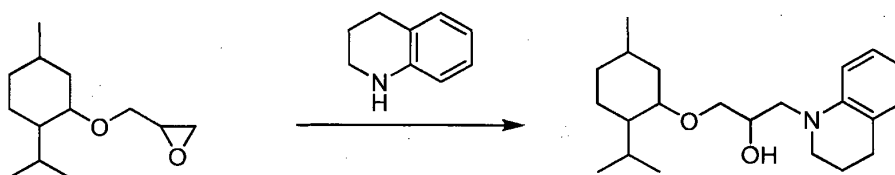
55

Preparación del compuesto A0068

[0362]

60

65



1

A0068

$C_{13}H_{24}O_2$
P mol: 212, 33

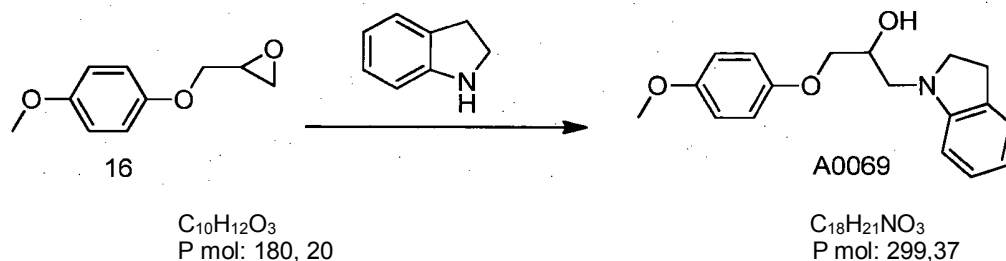
$C_{22}H_{35}NO_2$
P mol: 345,27

[0363] Una mezcla del compuesto **1** (500 mg, 2,35 mmol) y 1, 2, 3, 4 - tetrahydroquinolina (470 mg, 3,54 mmol) en H_2O (0,6 ml) se agitó durante 2 días. La mezcla se disolvió en acetato de etilo y se secó con Na_2SO_4 , y se concentró al vacío para proporcionar 950 mg de producto crudo. El producto crudo (200 mg) se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para obtener el producto (20 mg, rendimiento: 12 %). El producto (750 mg) se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 100: 1 - éter de petróleo: acetato de etilo = 10: 1) para obtener el producto final. (450 mg, rendimiento: 56 %) 1H - RMN.

[0364] 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,05 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 6,96 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 6,67 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,60 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 4,05 (m, 1H); 3,71 (m, 2H); 3,41 - 3,28 (m, 6H); 3,10 (m, 1H); 2,78 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H); 2,43 (m, 1H); 2,26 - 2,7 (m, 2H); 1,99 - 1,91 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 0,96 - 0,77 (m, 13H); MS (ESI) calculado para $C_{22}H_{35}NO_2$ (m / z): 345,52. encontrado: 346,3 $[M + 1]^+$.

Preparación del compuesto A0069

[0365]

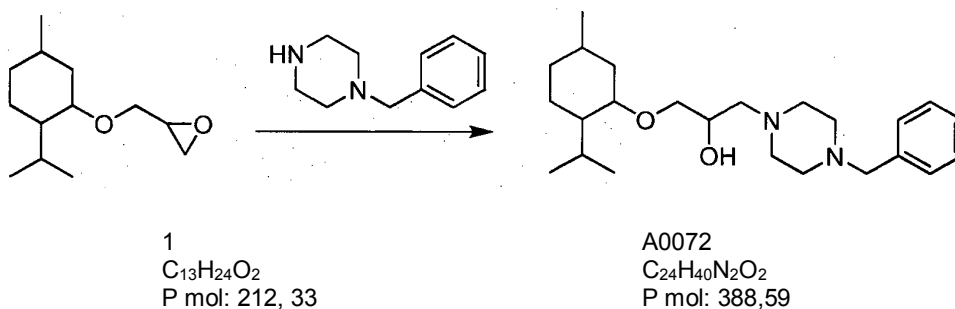


[0366] La mezcla de **16** (144 mg, 0,8 mmol), indolina (143 mg, 1,2 mmol) y H_2O (0,2 mL) se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por gel de sílice para obtener el producto del título (172 mg, rendimiento: 72 %). La estructura se confirmó por 1H RMN y la pureza fue del 99,1 % por HPLC.

[0367] 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,11 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,92 - 6,83 (m, 4H); 6,70 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 6,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 4,25 (m, 1H); 4,08 - 4,00 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,52 (dd, $J = 16,8, 8,8$ Hz, 1H); 3,41 (dd, $J = 18,0, 8,8$ Hz, 1H); 3,35 (dd, $J = 18,0, 7,2$ Hz, 1H); 3,23 (dd, $J = 13,2, 4,8$ Hz, 1H); 3,01 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H); 2,67 (s, 1H); LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{21}NO_3$ (m / z): 299,36. encontrado: 300,3 $[M + 1]^+$.

Preparación del compuesto A0072

[0368]



Una mezcla de 1 - bencil - piperazina (218 mg, 1,2 mmol), el compuesto **1** (212 mg, 1 mmol) y H_2O (0,2 mL) se agitó durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío para obtener el producto crudo en forma de líquido amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía para obtener el producto diana en forma de líquido amarillo (240 mg, rendimiento: 61 %). La estructura se confirmó por 1H RMN y LC - MS. Pureza: 98,2 % por HPLC.

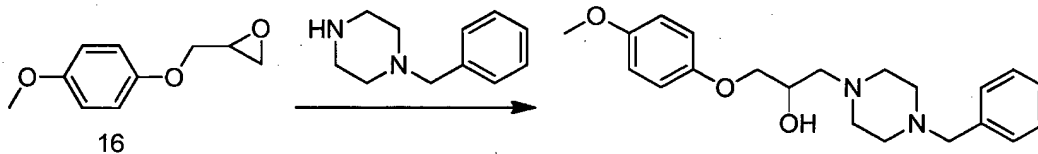
[0369] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,32 (m, 4H); 7,27 - 7,25 (m, 1H); 3,92 - 3,78 (m, 1H); 3,63 (td, $J = 9,2, 5,2$ Hz, 1H); 3,51 (s, 2H); 3,35 - 3,25 (m, 1H); 3,05 (td, $J = 10,4, 4,0$ Hz, 1H); 2,66 (s, 2H); 2,55 - 2,34 (m, 7H); 2,26 - 2,14 (m, 1H); 2,08 (m, 1H); 1,64 (m, 2H); 1,28 (m, 3H); 1,05 - 0,67 (m, 13H); MS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$ (m / z): 388,59. encontrado: 389,3 $[\text{M} + 1]^+$.

5

Preparación del compuesto A0073

[0370]

10



15

16

A0072

 $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$

P mol: 356,46

20

 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$

P mol: 180, 20

[0371] Una mezcla de 1 - bencil - piperazina (218 mg, 1,2 mmol), **16** (180 mg, 1 mmol) y H_2O (0,2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche (18 horas). La cromatografía en capa fina sugirió la reacción completa. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para obtener 500 mg del producto crudo en forma de líquido amarillo. La mitad del producto crudo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para obtener el producto del título en forma de líquido amarillo (80 mg, rendimiento: 22 %).

25

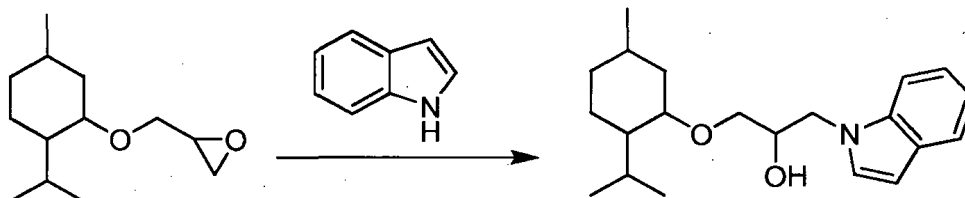
[0372] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,33 (m, 4H); 7,29 - 7,25 (m, 1H); 6,84 (m, 4H), 4,08 (td, $J = 9,2, 4,6$ Hz, 1H); 3,93 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,53 (s, 2H); 2,73 (s, 2H); 2,64 - 2,37 (m, 8H); MS (ESI) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ (m / z): 356,46. encontrado: 357,3 $[\text{M} + 1]^+$.

30

Preparación del compuesto A0078

[0373]

35



40

45

1

 $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2$

P mol: 212, 33

A0078

 $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_2$

P mol: 329,48

[0374] Se suspendió NaH (42 mg como dispersión al 60 % en aceite mineral) en 2,0 ml de dimetilformamida seca (DMF), se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añadió 1H - indol (123 mg, 1,05 mmol). A continuación, se añadió una solución del compuesto **1** (148 mg, 0,7 mmol) en 1,0 ml de DMF absoluto gota a gota. La mezcla se agitó durante la noche (18 horas). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 3 horas. Se añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por gel de sílice para obtener el producto del título en forma de aceite amarillo (55 mg, rendimiento: 24 %).

50

55

[0375] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,54 - 7,51 (m, 1H); 7,37 - 7,33 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H); 7,29 - 7,3 - 23 (m, 2H); 6,65 (s, 1H); 4,44 - 4,30 (m, 2H); 4,26 (s, 1H); 3,81 - 3,65 (m, 1H); 3,47 - 3,32 (m, 1H); 3,26 - 3,18 (m, 1H); 2,54 (brs, 1H); 2,39 - 2,30 (m, 1H); 2,20 - 1,16 (m, 1H); ; 1,51 - 1,38 (m, 1H); 1,08 - 0,91 (m, 13H); LCMS (ESI) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_2$ (m / z): 329,48. encontrado: 330,6 $[\text{M} + 1]^+$.

60

[0376] Cada una de las patentes, las solicitudes de patente y artículos citados en la presente se incorporan por referencia. El uso del artículo "un" o "una" pretende incluir uno o más.

65

[0377] La descripción anterior y los ejemplos pretenden ser ilustrativos y no han de ser tomados como limitantes.

Todavía son posibles otras variaciones en el espíritu y alcance de esta invención y se presentarán fácilmente a los expertos en la técnica.

LISTADO SECUENCIAL

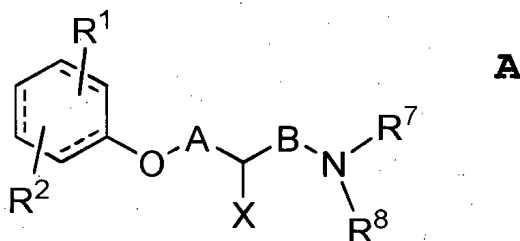
- 5 [0378]
- <110> PAIN THERAPEUTICS, INC
- 10 <120> ANALGÉSICO QUE SE UNE A LA FILAMINA A
- <130> P059548EP
- 15 <150> US 12 / 607,883
- <151> 2009 - 10 - 28
- <150> US 12 / 435,284
- <151> 2009 -05 - 04
- 20 <150> US 12 / 263,257
- <151> 2008 - 10 - 31
- <160> 1
- 25 <170> Patente en version 3.5
- <210> 1
- <211> 5
- <212> PRT
- 30 <213> Secuencia Artificial
- <220>
- <223> secuencia FLNA sintetizada químicamente que corresponde a las posiciones residuales del aminoácido 2561 - 2565 de la proteína FLNA
- 35 <400> 1

Val Ala Lys Gly Leu
1 5

- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

Reivindicaciones

1. Un compuesto de Fórmula **A** o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma



donde

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y son independientemente H, halógeno, hidrocarbilo $C_1 - C_{12}$, acilo $C_1 - C_6$, hidrocarbiloxi $C_1 - C_6$, CF_3 y NR^3R^4 , donde R^3 y R^4 son iguales o diferentes y son H, hidrocarbilo, acilo $C_1 - C_4$, hidrocarbilsulfonyl $C_1 - C_4$, o R^3 y R^4 junto con el nitrógeno representado forman un anillo de 5 - 7 miembros que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales que son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre;

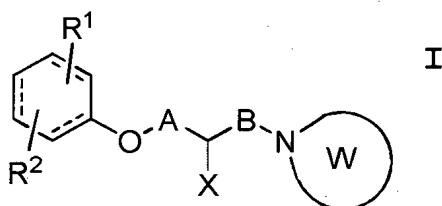
A y **B** son iguales o diferentes y son CH_2 , CDH o CD_2 ;

X es OH o NR^5R^6 , donde R^5 y R^6 son iguales o diferentes y son H, hidrocarbilo $C_1 - C_4$, acilo $C_1 - C_4$, hidrocarbilsulfonyl $C_1 - C_4$, o R^5 y R^6 junto con el nitrógeno representado forman un anillo de 5 - 7 miembros que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales que son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^7 y R^8 junto con el nitrógeno representado forman una estructura de anillo **W** que contiene de 4 a 14 átomos en la estructura de anillo que incluye el nitrógeno representado, donde **W** contiene: a) 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales que son independientemente oxígeno, nitrógeno o azufre y mezclas de los mismos, y b) contiene uno o más grupos sustituyentes unidos a uno o más átomos de anillos, en el que uno o más sustituyentes contienen un total de hasta 8 átomos seleccionados del grupo constituido por carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, y mezclas de los mismos;

una línea de puntos (- - -) representa un enlace doble opcional, con la condición de que R^1 y R^2 son diferentes a metilo e isopropilo, respectivamente, cuando **W** es dimetil - N - morfolinil y los enlaces dobles opcionales están ausentes.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéutica de la misma, donde el compuesto es de Fórmula **I**



donde

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y son independientemente seleccionadas del grupo formado por H, halógeno, hidrocarbilo $C_1 - C_{12}$, acilo $C_1 - C_6$, hidrocarbiloxi $C_1 - C_6$, CF_3 y NR^3R^4 , donde R^3 y R^4 son iguales o diferentes y son H, hidrocarbilo, acilo $C_1 - C_4$, hidrocarbilsulfonyl $C_1 - C_4$, o R^3 y R^4 junto con el nitrógeno representado forman un anillo de 5 - 7 miembros que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales que son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre;

A y **B** son iguales o diferentes y son CH_2 , CDH o CD_2 ;

X es OH o NR^5R^6 , donde R^5 y R^6 son iguales o diferentes y son H, hidrocarbilo $C_1 - C_4$, acilo $C_1 - C_4$, hidrocarbilsulfonyl $C_1 - C_4$, o R^5 y R^6 junto con el nitrógeno representado forman un anillo de 5 - 7 miembros que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales que son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre;

W es una estructura de anillo que contiene hasta 12 átomos en la estructura de anillo que incluye el nitrógeno representado,

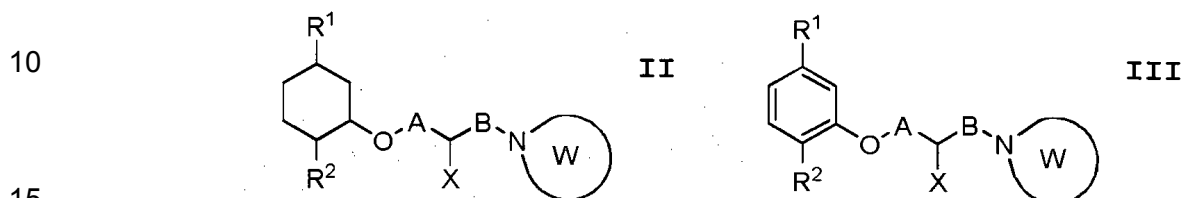
dicha estructura de anillo **W**

a) contiene 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales que son independientemente oxígeno, nitrógeno o azufre y mezclas de los mismos, y

b) contiene uno o más grupos sustituyentes unidos a uno o más átomos de anillos, en el que uno o más sustituyentes contienen un total de hasta 8 átomos seleccionados del grupo constituido por carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, y mezclas de los mismos;

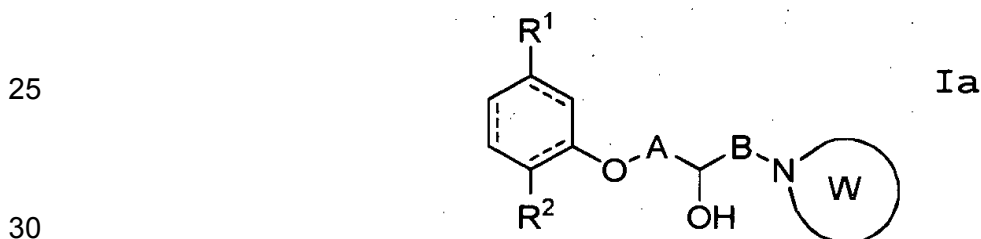
una línea de puntos (- - -) representa 1, 2 o 3 enlaces dobles opcionales, con la condición de que R¹ y R² son diferentes a metilo e isopropilo, respectivamente, cuando **W** es dimetil - N - morfolinil y los tres enlaces dobles opcionales están ausentes.

- 5 3. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según las reivindicaciones 1 o 2, donde dicho compuesto tiene Fórmula II o Fórmula III



donde **A**, **B**, **X**, **W**, R¹ y R² son tal y como previamente se han definido.

- 20 4. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según las reivindicaciones 1 o 2, donde dicho compuesto es de Fórmula Ia



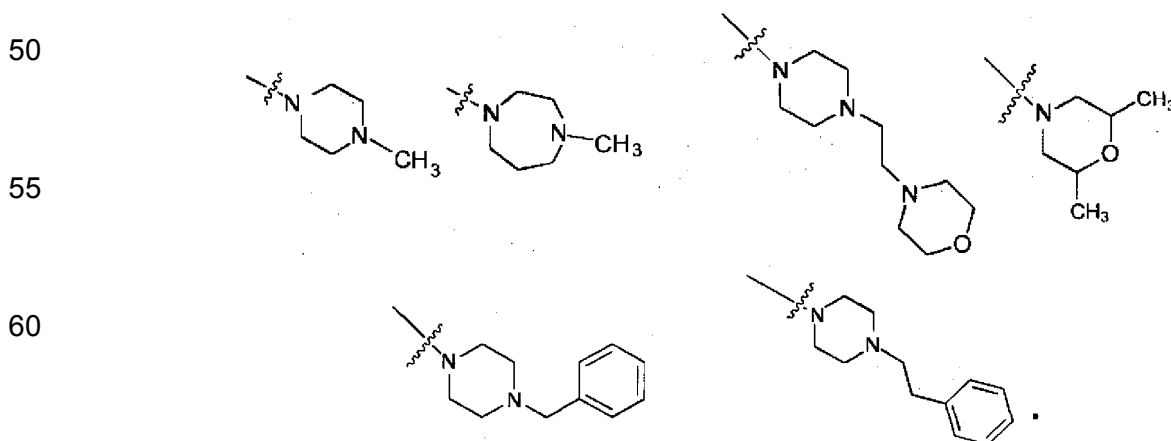
donde

- 35 R¹ y R² son iguales o diferentes y son independientemente H, hidrocarbilo C₁ - C₆;
W es una estructura de anillo que contiene de 4 a 12 átomos en la estructura de anillo que incluye el nitrógeno representado, y

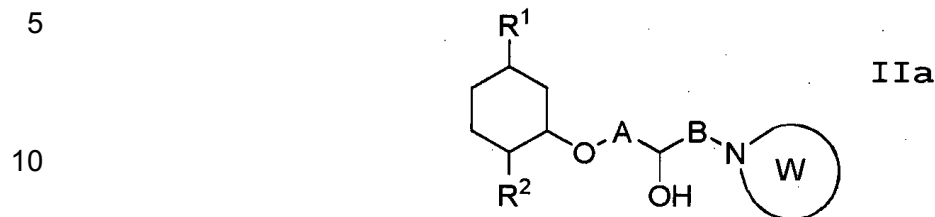
- 40 a) contiene 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales que son independientemente oxígeno, nitrógeno o azufre; y
 b) incluye uno o más grupos sustituyentes unidos a uno o más átomos de anillos, en el que uno o más sustituyentes contienen un total de hasta 8 átomos seleccionados del grupo constituido por carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, y mezclas de los mismos;

45 una línea de puntos (- - -) representa 1, 2 o 3 enlaces dobles opcionales, con la condición de que R¹ y R² son diferentes a metilo e isopropilo, respectivamente, cuando **W** es dimetil - N - morfolinil y los tres enlaces dobles opcionales están ausentes.

5. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de la misma según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde **W** se selecciona del grupo formado por



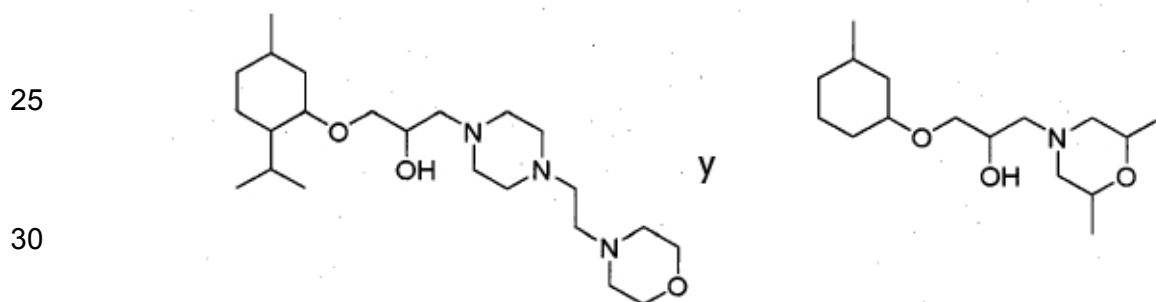
6. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según las reivindicaciones 1, 2 o 5, donde dicho compuesto de Fórmula I tiene la estructura de Fórmula IIa



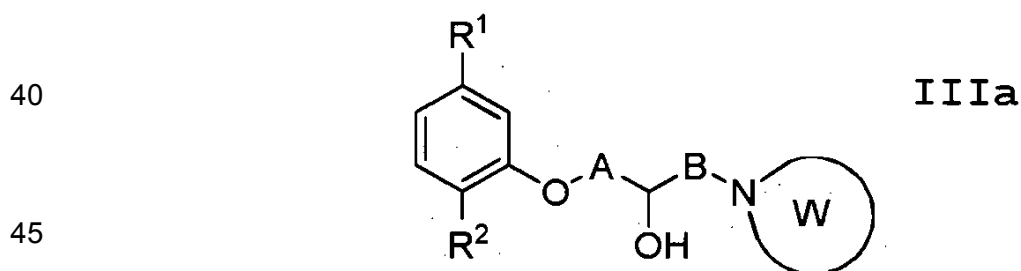
15 donde **A**, **B**, R^1 y R^2 y **W** son tal y como se han definido previamente.

7. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 6, donde R^1 es metilo y R^2 contiene de 3 a 5 átomos de carbón.

- 20 8. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 6 que es seleccionado del grupo formado por



- 35 9. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde dicho compuesto de Fórmula I tiene la estructura de Fórmula IIIa



50 donde **A**, **B**, R^1 y R^2 y **W** son tal y como se han definido previamente.

- 55 10. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde cuando esté presente un enlace doble opcional, están presentes tres enlaces dobles.

11. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 9, donde dichos enlaces dobles están presentes y una de las R^1 y R^2 es H.

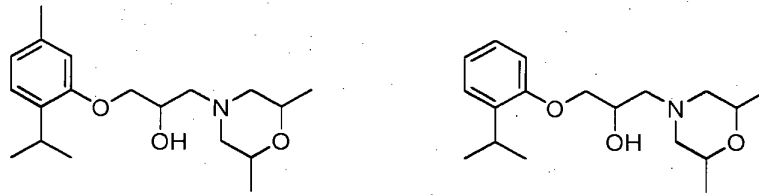
12. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 11, donde una de las R^1 y R^2 es NR^3R^4 .

- 60 13. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 10, donde dichos tres enlaces dobles están presentes y las R^1 y R^2 son halógeno.

- 65 14. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 9, donde una de las R^1 y R^2 es H, y las otras contienen de 3 a 5 átomos de carbono.

15. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 9 que es seleccionado del grupo formado por

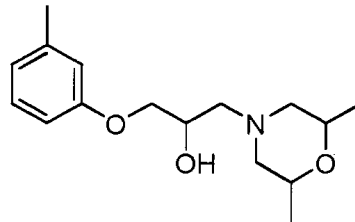
5



10

y

15



20

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 disuelto o disperso en un vehículo fisiológicamente tolerable.

25

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 disuelto o disperso en un vehículo fisiológicamente tolerable, para su uso en un método para reducir el dolor y / o inflamación en un mamífero huésped.

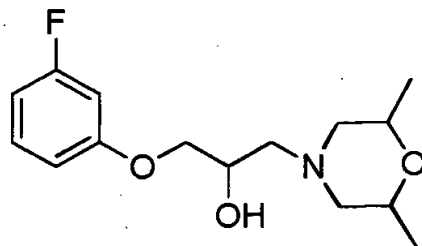
30

18. Uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 disuelto o disperso, en la fabricación de un medicamento para su uso en un método para reducir dolor y / o inflamación en un mamífero huésped.

35

19. La composición para su uso según la reivindicación 17 o el uso según la reivindicación 18, donde dicha composición es administrada una pluralidad de veces durante un periodo de días.

40



45

50

55

60

65