

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 544**

51 Int. Cl.:

**C07C 217/16** (2006.01) **A61P 25/08** (2006.01)

**C07C 217/18** (2006.01)

**C07C 217/20** (2006.01)

**C07C 235/20** (2006.01)

**C07C 235/22** (2006.01)

**C07C 237/22** (2006.01)

**A61K 31/133** (2006.01)

**A61K 31/135** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61P 9/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2009 E 09704454 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2247571**

54 Título: **Derivados de aminoalcanoles, método de obtención de aminoalcanoles y su uso**

30 Prioridad:

**22.01.2008 PL 38430408**

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

**26.12.2014**

73 Titular/es:

**UNIWERSYTET JAGIELLONSKI (50.0%)**

**Ul. Golebia 24**

**31007 Krakow, PL y**

**WASZKIELEWICZ, ANNA MARIA (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MARONA, HENRYK;**

**WASZKIELEWICK, ANNA MARIA y**

**KIEC-KONONOWICZ, KATARZYNA**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 525 544 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de aminoalcanoles, método de obtención de aminoalcanoles y su uso

El objetivo de la invención es un grupo de nuevos derivados de aminoalcanoles, más específicamente [(fenoxi)alquil]aminoalcanoles y [(fenoxi)acil]aminoalcanoles, su método de obtención y su uso para la producción de una medicina que se usa en la profilaxis, prevención y/o tratamiento de enfermedades o síntomas que tienen antecedentes neurológicos y para la producción de una medicina con actividad anticonvulsiva, que se usa en convulsiones de diverso origen, también en el sistema límbico, en convulsiones mioclónicas o inducidas por sonido, en epilepsia psicomotor, así como para aliviar el dolor neuropático o inflamatorio.

La revisión de la bibliografía relativa a la actividad biológica en un grupo de aminoalcanoles indica la posibilidad de seleccionar compuestos que revelan propiedades anticonvulsivas, por ejemplo, entre fármacos que estabilizan el potencial eléctrico de células que exhiben su propia actividad eléctrica. El propranolol sirve como un ejemplo, ya que exhibe propiedades beneficiosas en el tratamiento de la hipertensión y la arritmia, así como revela propiedades de prevención de algunos tipos de convulsiones [1]. Se puede ver un perfil similar con mexiletina que exhibe protección en MES, ScMeT y convulsiones inducidas por sonido [2]. Es importante, que el mecanismo responsable de la inhibición de las convulsiones tanto en propranolol como mexiletina es principalmente la inhibición de los canales de sodio dependientes del voltaje, mientras que en el tratamiento de la arritmia ambos fármacos actúan de forma diferente: vía el antagonismo de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos o vía la abertura de los canales de potasio, respectivamente [3]. Sin embargo, la capacidad de uso de mexiletina en el tratamiento de la epilepsia es muy baja debido al hecho de que disminuye el umbral de convulsión en una dosis no muy por encima del ED<sub>50</sub> (MES convulsiones máximas por electrochoque, ratones, intraperitoneal) a pesar de inhibir las convulsiones focales. Esta actividad provoca la necesidad de realizar el ensayo de la extensión del umbral tónico (ETT) en ensayos farmacológicos preliminares para todas las substancias de estructura similar, que revelan actividad anticonvulsiva, para excluir esta actividad pro-convulsiva perjudicial [4]. Además, en el tratamiento de la epilepsia, no es apropiado usar fármacos como propranolol o mexiletina que también exhiben actividad en el corazón. Por lo tanto, se deben modelar nuevas estructuras de tal modo, que sean activas sólo en el Sistema Nervioso Central (SNC), sin interferir en el Sistema Cardiovascular (CVS).

Se conocen compuestos excluidos de la disolución objetivo de los siguientes documentos: "Preliminary evaluation of anticonvulsant activity of some aminoalkanol derivatives" 15<sup>th</sup> International Symposium "Molecular and Physiological Aspects of Regulatory Processes of the Organism", Cracow, June 1-2, 2006, Anna M. Waszkielewicz, Marek Cegla, Henryk Marona; "Synthesis and Anticonvulsant Activity of 1,2-Aminoalkanol Derivatives" Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Res., 55, 487-498, 1998 Marona H., Antkiewicz-Michaluk L.; "Preliminary Evaluation of Anticonvulsant Activity of Some Aroxiacetamides and Aroxiethylamines" Acta Pol. Pharm. – Drug Res. 62: 345-352, 2005:D5: Marona H., Waszkielewicz AM, Szneler E. y la solicitud de patente polaca No. P 319 557 Marona Henryk, Filipek Barbara, Uniwersytet Jagiellonski Collegium Medicum, Polish Patent Office 1997.

Por lo tanto, el propósito básico de la invención era crear nuevos compuestos químicos que son útiles en terapia, especialmente en el tratamiento o prevención de enfermedades o síntomas de antecedentes neurológicos. La invención se refiere a un grupo de derivados de aminoalcohol substituido, preferentemente [(fenoxi)alquil]- y [(fenoxi)acetil]-aminoalcanoles, sus sales farmacéuticamente aceptables, capaces para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades de antecedentes neurológicos. Los nuevos compuestos descritos en la solicitud de patente, exhiben actividad anticonvulsiva en varios modelos de convulsiones, entre incluyen convulsiones máximas por electrochoque (MES, ratones, ratas), convulsiones por kindling del hipocampo (ratas), y contienen algunos elementos de las estructuras (restos de aminoalcohol, grupo aroxialquilo) de algunos fármacos conocidos usados en el tratamiento de la arritmia (propranolol, mexiletina), que exhiben probada actividad anticonvulsiva [1, 2]. La característica típica común de la actividad de las nuevas substancias, así como de los fármacos antiarrítmicos mencionados es la influencia sobre las células que exhiben su propia actividad eléctrica (células nerviosas). Sin embargo, los fármacos antiarrítmicos actúan central y periféricamente, y los compuestos presentados en la invención - debido a su lipofilia -principalmente dentro del SNC.

Se ha logrado en la presente invención la realización de tal objetivo declarado y la solución de los problemas relacionados con la profilaxis, prevención y/o tratamiento de enfermedades o síntomas de antecedentes neurológicos. Fue inesperado que tal propósito definido se ha logrado con la invención presentada.

El objeto de estudio de la invención es un derivado de aminoalcohol, seleccionado del grupo que comprende:

R,S-2N-[(2-cloro-6-metilfenoxi)etil]amino-1-butanol (26)

Hidrocloruro de R,S-2N-[(2-cloro-6-metilfenoxi)etil]amino-1-butanol (26a)

R-(-)-2N-[(2-cloro-6-metilfenoxi)etil]amino-1-butanol (27)

Hidrocloruro de R-(-)-2N-[(2-cloro-6-metilfenoxi)etil]amino-1-butanol (27a)

S-(+)-2N-[(2-cloro-6-metilfenoxi)etil]amino-1-butanol (28)

R,S-2N-[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino-1-propanol (60)

R-(+)-2N-[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino-1-propanol (61)

S-(-)-2N-[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino-1-propanol (62)

5 R,S-1N-[(2-cloro-6-metilfenoxi)acetil]amino-2-butanol (72)

Otro objeto de estudio de la invención es el uso del compuesto como se describe anteriormente para la producción de una medicina que se usa en la profilaxis, prevención y/o tratamiento de enfermedades o síntomas de antecedentes neurológicos.

10 Preferentemente, la enfermedad o síntoma de antecedentes neurológicos es una epilepsia, especialmente epilepsia gran-mal, epilepsia psicomotora, convulsiones focales, estado epiléptico, convulsiones mioclónicas o convulsiones de diverso origen (sonido, luz, estímulo químico, de origen genético, daño neuronal), así como dolor neuropático o inflamatorio.

Preferentemente, la medicina producida es un analgésico, antiinflamatorio, anticonvulsivo o antiepiléptico.

15 Preferentemente, la enfermedad o síntoma es dolor neuropático, que incluye dolor de diversa etiología: neuropatía diabética, dolor de cáncer, neuropatía de SIDA, lesión de la médula espinal, dolor de miembro fantasma, o fibromialgia.

20 Otro objetivo de la invención es un método para obtener derivados de aminoalcanoles, caracterizado por el hecho de que la N-alkilación de dichos aminoalcanoles con bromuros de (fenoxi)alquilo se efectúa añadiendo 0,010-0,015 mol del apropiado bromuro de (fenoxi)etilo o de 3-(fenoxi)propilo a un matraz de 100 ml, a continuación 0,010-0,015 mol del aminoalcohol apropiado y un exceso de  $K_2CO_3$  anhidro, a continuación la mezcla se calienta en tolueno a reflujo durante alrededor de 3-15 h, y se deja enfriar, después se añade gel de sílice y la mezcla se calienta de nuevo, el gel y el KBr precipitado se separan por filtración y la mezcla restante se destila en forma de un residuo aceitoso, a continuación se añade HCl al 10-20% y carbono activo y la mezcla se calienta, después, la suspensión se separa por filtración y el filtrado se alcaliniza con NaOH al 5-20% para precipitar la base libre, que se extrae con benceno o tolueno, la fase orgánica se seca ( $MgSO_4$  anhidro), y el disolvente orgánico se separa por destilación hasta un residuo aceitoso, que se cristaliza.

30 Otro objeto de estudio de la invención es el método de obtener aminoalcanoles, caracterizado por el hecho de que se efectúa la N-acetilación de dichos aminoalcanoles o hidrocloreuro de ésteres de aminoácidos con el uso de cloruro del apropiado ácido (fenoxi)alcanoico en un medio bifásico (tolueno/agua) con presencia de  $K_2CO_3$ , en el que se ponen en un matraz 0,015-0,025 mol del apropiado aminoalcohol en 30 ml de tolueno, se añade un exceso de  $K_2CO_3$  disuelto en 50 ml de agua, la mezcla se enfría y se pone en un agitador, a continuación se añade a la mezcla en pequeñas cantidades una disolución del apropiado cloruro de ácido (fenoxi)acético en tolueno, y la emulsión se deja sobre el agitador durante alrededor de 0,5 h y después se calienta, después de enfriar la fase orgánica se separa y se seca con  $MgSO_4$  anhidro, a continuación el disolvente se separa por destilación, y el residuo se cristaliza en forma de un precipitado blanco del derivado apropiado.

35 Las Figuras adjuntas facilitan un mejor entendimiento y presentan la naturaleza de la presente invención.

La Figura 1 presenta resultados del ensayo de formalina para R-(-)-2-[(2,6-dimetilfenoxi)etil]amino-1-propanol.

La Figura 2 presenta resultados del ensayo de formalina para R,S-2-[(2-cloro-6-metilfenoxi)etil]amino-1-butanol.

40 La Figura 3 presenta resultados de la comparación del dolor percibido por ratones después de la administración del compuesto 26 y fármacos conocidos.

A continuación hay ejemplos de realizaciones de la presente invención descrita anteriormente.

#### **Ejemplo 1.** Síntesis de compuestos según la invención

Síntesis de [(fenoxi)alquil]aminoalcanoles

45 Se efectuaron reacciones de síntesis para conseguir apropiados [(fenoxi)alquil]aminoalcanoles por unos pocos métodos, es decir:

1) aminolisis de toluenosulfonato de (fenoxi)alcanoles [5];

2) N-alkilación de aminoalcanoles apropiados usando bromuros de (fenoxi)alquilo apropiados publicada previamente a la etapa final que se modificó [5];

3) reducción de [(fenoxi)acetamido]alcanoles apropiados a aminas apropiadas usando  $\text{LiAlH}_4$  en éter dietílico/ $\text{N}_2$  [6].

Algunos compuestos se consiguieron en forma de hidroclouros, usando una disolución saturada de HCl en etanol o usando HCl gaseoso, y realizando después la cristalización en una mezcla de acetato de etilo/EtOH (3:1).

5 Para conseguir compuestos que son racematos o enantiómeros, se usaron aminoalcanoles comercialmente disponibles, excepto para R,S-1-amino-2-butanol, R-(-) y S-(+)-2-amino-1-butanol, así como D,L-trans-ciclohexanolamina [7]. Algunos de los reactivos necesarios se pueden conseguir según los procedimientos anteriormente publicados [5, 7, 8].

Síntesis de [(fenoxi)acetil]aminoalcanoles y algunos de sus derivados

10 1) La N-acetilación de aminoalcanoles apropiados se efectúa con el uso de cloruro del apropiado ácido (fenoxi)alcanoico en medio bifásico (tolueno/agua) con presencia de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  [6]. El producto de reacción se consigue por separación de la fase orgánica, lavando con  $\text{NaHCO}_3$  al 10%, secando y evaporando en forma de un resto que se cristaliza adicionalmente en una mezcla de n-heptano/tolueno (1:2).

15 Los ácidos fenoxialcanoicos necesarios se consiguen por O-alkilación del fenol apropiado (en forma de fenolato de sodio) con el uso del apropiado ácido halogenoalcanoico en la forma de sal de sodio. Se usaron ácidos comercialmente disponibles (en la forma de ésteres).

2) Un método alternativo y conveniente es la reacción de anhídridos mixtos con el uso de cloroformiato de metilo con trietilamina.

3) Otro método de síntesis usado es la deshidratación azeotrópica de sal de amonio de ácido (fenoxi)alcanoico apropiado con el aminoalcohol apropiado.

20 4) Otro método, usado para la consecución de algunas alcanolamidas es la síntesis con el uso del apropiado ácido (fenoxi)alcanoico y aminoalcohol con presencia de trietilamina y BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris)dimetilaminofosfonio).

**Ejemplo 2.** Descripción de síntesis de productos particulares.

2.1 Síntesis de 2,6-dimetil-, 2-cloro-6-metil-fenoxietanol

25 Se preparó una disolución de etanolato de sodio en un matraz de 750 ml de fondo redondo (se disolvieron 0.5 mol de sodio en etanol), a la que se añadieron 0,5 mol de fenol apropiado. La mezcla se calentó a reflujo y en el punto de ebullición se añadió una disolución de 2-bromo- o 2-cloro-etanol gota a gota durante alrededor de 3 h. Después, la mezcla se calentó durante otras 2 h y se dejó enfriar. El sedimento blanco precipitado ( $\text{NaBr}$  o  $\text{NaCl}$ ) se separó por filtración, y el filtrado se destiló en forma de un residuo aceitoso. Al residuo se añadieron 200 ml de agua y disolución al 10% de  $\text{NaOH}$  (para deshacerse del fenol restante). A continuación, se realizó la extracción con benceno, y la fase orgánica se lavó adicionalmente con  $\text{NaOH}$  al 10%, agua, y se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhidro. Después de la destilación del disolvente, se consiguió un residuo aceitoso. El producto en bruto se usó para su posterior bromación.

2.2. Síntesis de 2,6-dimetil-, 2-cloro-6-metil-fenoxialquilbromuros

35 0,15 mol de derivado apropiado de (fenoxi)etanol se pusieron en un matraz de 100 ml de fondo redondo y se añadieron lentamente 0,05 mol de  $\text{PBr}_3$ . La mezcla se calentó durante 1,5 h a reflujo en un baño de agua. A continuación, la mezcla se puso en un matraz con hielo y se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  al 15%, y después se realizó la extracción con benceno. Después de secar la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), el disolvente se separó por destilación, y se consiguió un residuo aceitoso. El producto en bruto se usó para su posterior aminólisis.

40 2.3 Síntesis de 2,6-dimetil-, 2-cloro-6-metil-fenoxialquilaminoalcanoles

45 0,012 mol del apropiado bromuro de (fenoxi)etilo se pusieron en un matraz de 100 ml de fondo redondo. A continuación se añadieron 0,012 mol de aminoalcohol apropiado y un exceso de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro. La mezcla se calentó en tolueno a reflujo durante alrededor de 5 h, y se dejó enfriar. Después se añadió gel de sílice y la mezcla se calentó de nuevo. El gel y el  $\text{KBr}$  precipitado se separaron por filtración y la mezcla restante se separó por destilación en forma de un residuo aceitoso. A continuación se añadió HCl al 10% y carbón activo y la mezcla se calentó. Después, la suspensión se separó por filtración y el filtrado se alcalinizó con  $\text{NaOH}$  al 10% para precipitar la base libre, que se extrajo con benceno. La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), y el disolvente orgánico se separó por destilación hasta un residuo aceitoso, que se cristalizó.

2.4 Síntesis de ácido 2,6-dimetil-, 2-cloro-6-metil-fenoxiacético

50 Se preparó una disolución de 0,3 mol de  $\text{NaOH}$  en agua en un matraz de 750 ml de fondo redondo. A continuación, se añadieron 0,3 mol de fenol apropiado. Por separado, se prepararon en un matraz 0,3 mol de ácido cloroacético

en 300 ml de NaHCO<sub>3</sub> al 10%, y la mezcla se añadió a la disolución anteriormente preparada de fenolato de sodio apropiado y se calentó a reflujo durante 1 h. A continuación se añadió carbón activo, la mezcla se separó por filtración de la suspensión, y después de enfriar el filtrado se acidificó con HCl al 10%. El ácido precipitado, después de filtrar y secar, se cristalizó en la mezcla de heptano/tolueno (1: 1), y después se consiguió un precipitado de cristales blancos.

#### 2.5 Síntesis de cloruros de ácido 2,6-dimetil-, 2-cloro-6-metil-fenoxiacético

0,15 mol del apropiado ácido (fenoxi)acético se pusieron en un matraz de 500 ml de fondo redondo y se añadieron 0,75 mol de SOCl<sub>2</sub> (d = 1,63 g/cm<sup>3</sup>), y la mezcla se calentó a reflujo durante alrededor de 30 min. Después, el exceso de cloruro de tionilo se separó por destilación a presión reducida, y al cloruro de ácido líquido restante se añadió tolueno hasta 100 ml y la solución del cloruro en bruto se usó para las reacciones con un aminoalcohol apropiado.

#### 2.6 Síntesis de 2,6-dimetil-, 2-cloro-6-metil-fenoxiacetilaminoalcoholes.

0,02 mol del aminoalcohol apropiado en 30 ml de tolueno se pusieron en un matraz Erlenmeyer, se añadió un exceso de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> disuelto en 50 ml de agua. La mezcla se enfrió y se puso en un agitador electromagnético. A la mezcla se añadió en pequeñas cantidades una disolución del apropiado cloruro de ácido (fenoxi)acético en tolueno, y la emulsión se dejó en el agitador durante alrededor de 0,5 h y después se calentó. Después de enfriar, la fase orgánica se separó y se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro. A continuación, el disolvente se separó por destilación, y el residuo se cristalizó en forma de un precipitado blanco del derivado apropiado.

#### Ejemplo 3. Datos quimicofísicos de algunos derivados según la invención

Se midieron los parámetros quimicofísicos (punto de fusión P.f., Rf para los eluyentes típicos, espectros de IR y <sup>1</sup>H RMN y/o rotación óptica [α] para algunos compuestos conseguidos, usando métodos analíticos estándar.

#### R,S-2N-[(2-cloro-6-metilfenoxi)etil]amino-1-butanol (26)

P.f.=68-69°C (tolueno/heptano (1/1)); Rf=0,56 (tolueno/acetona (1/1)); Rf=0,45 (CH<sub>3</sub>OH/acetato de etilo (1/3)); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) v: 3295, 3126, 3067, 2972, 2933, 2867, 2839, 1462, 1370, 1261, 1220; <sup>1</sup>H RMN: (500,13 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) 7,28 (ddq, J=8,0, J=1,6, J=0,6, 1H, H-3); 7,18 (ddq, J=7,6, J=1,6, J=0,8, 1H, H-5); 7,03 (dd, J=8,0, J=7,6, J=0,4, 1H, H-4); 4,42 (t, J=5,2, 1H, OH); 3,93 (t, J=5,6, 2H, Ar-OCH<sub>2</sub>); 3,42-3,37 (m, 1H, CHHOH); 3,30-3,25 (m, 1H, CHHOH); 2,96-2,86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2,49-2,43 (m, 1H, CH); 2,28 (ddd, J=0,6, J=0,8, J=0,4, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar); 1,84 (bs, 1H, NH); 1,40-1,33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Et); 0,85 (t, J=7,5, 3H, CH<sub>3</sub>(Et)), C<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl (257,77), [%]: N calculado/analizado: 5,43/5,47; C calculado/analizado: 60,58/60,59; H calculado/analizado: 7,82/7,65.

#### Hidrocloruro de R,S-2N-[(2-cloro-6-metilfenoxi)etil]amino-1-butanol (26a)

P.f.=108-110°C; Rf=0,68 (CH<sub>3</sub>OH); Rf=0,59 (CH<sub>3</sub>OH/acetato de etilo (1/1)); <sup>1</sup>H RMN: (500,13 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) 9,16 (bs, 1H, NH<sup>+</sup>), 8,97 (bs, 1H, H<sup>+</sup>); 7,32-7,04 (m, 3H, Ar); 5,39 (t, J=5,1, 1H, -O-CH<sub>2</sub>-CHH-N); 4,20 (t, J=5,9, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-); 3,80-3,73 (m, 1H, -CHH-OH); 3,61-3,57 (m, 1H, CHH-OH); 3,93-3,33 (m, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CHH-NH + OH); 3,16-3,15 (m, 1H, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>OH); 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Ar); 1,80-1,68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,92 (t, J=7,4, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (294,22), [%]: N calculado/analizado: 4,76/4,72; C calculado/analizado: 53,06/52,80; H calculado/analizado: 7,20/7,60.

#### R-(-)-2N-[(2-cloro-6-metilfenoxi)etil]amino-1-butanol (27)

P.f.=66-88°C (tolueno/heptano (1/1)); Rf=0,56 (tolueno/acetona (1/1)); Rf=0,45 (CH<sub>3</sub>OH/acetato de etilo (1/3)); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) v: 3295, 3126, 3067, 2972, 2933, 2867, 2839, 1462, 1370, 1261, 1220; <sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) 7,26-6,92 (m, 3H, Ar); 4,08-3,97 (m, 2H, Ar-O-CH<sub>2</sub>); 3,66 (dd, J=3,9, J=10,6, 1H, CHH-OH); 3,35 (dd, J=6,2, J=10,6, 1H, CHH-OH); 3,18-3,10 (m, 1H, O-CH<sub>2</sub>-CHH-NH); 2,96-2,85 (m, 1H, -O-CH<sub>2</sub>-CHH-NH); 2,69-2,61 (m, 1H, NH-CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>OH); 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Ar); 1,63-1,40 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,96 (t, J=7,4, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); C<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl (257,77), [%]: N calculado/analizado: 5,43/5,40; C calculado/analizado: 60,58/60,26; H calculado/analizado: 7,82/7,77. (c=1%, CHCl<sub>3</sub>): [α]<sub>546</sub><sup>24,1</sup>=-22,0°, [α]<sub>589</sub><sup>22,7</sup>=-20,94°, ee=100%.

#### Hidrocloruro de R-(-)-2N-[(2-cloro-6-metilfenoxi)etil]amino-1-butanol (27a)

P.f.=113-115°C; Rf=0,60 (CH<sub>3</sub>OH/acetato de etilo (1/1)); C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (294,22), [%]: N calculado/analizado: 4,76/4,75; C calculado/analizado: 53,06/52,83; H calculado/analizado: 7,20/7,19. (c=1%, CH<sub>3</sub>OH): [α]<sub>589</sub><sup>23,3</sup>=-1,6°.

#### S-(+)-2N-[(2-cloro-6-metilfenoxi)etil]amino-1-butanol (28)

P.f.=66,88°C (tolueno/heptano (1/1)); Rf=0,56 (tolueno/acetona (1/1)); Rf=0,45 (CH<sub>3</sub>OH/acetato de etilo (1/3)); <sup>1</sup>H RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>, 500,13 MHz, δ ppm) 7,28 (dd, J=7,9, J=1,7, 1H, H-3(Ar)); 7,18 (dd, J=7,6, J=1,7, 1H, H-5 (Ar)); 7,03 (dd, J=7,9, J=7,6, 1H, H-4 (Ar)); 4,47 (bs, 1H, OH); 3,93 (t, J=5,7, 2H, Ar-O-CH<sub>2</sub>); 3,41 (dd, J=4,9, J=10,6, 1H, CHH-OH); 3,28 (dd, J=6,5, J=10,6, 1H, CHH-OH); 2,96-2,87 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N); 2,49-2,42 (m, 1H, NH-CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-

CH<sub>2</sub>OH); 2,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar); 1,96 (bs, 1H, NH); 1,44-1,31 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,86 (t, J=7,6, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); (c=1%, CHCl<sub>3</sub>): [α]<sub>546</sub><sup>24,1</sup>=+21,00°, [α]<sub>589</sub><sup>22,7</sup>=+21,04°, ee=100%.

R,S-2N-[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino-1-propanol (60)

P.f.=95-96°C; Rf=0,76 (CH<sub>3</sub>OH/acetato de etilo (1/1)); C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (237,30).

5 R-(+)-2N-[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino-1-propanol (61)

P.f.=121-123°C; Rf=0,76 (CH<sub>3</sub>OH/acetato de etilo (1/1)); C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (237,30).

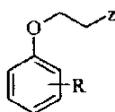
R-(-)-2N-[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino-1-propanol (62)

P.f.=121-123°C; Rf=0,76 (CH<sub>3</sub>OH/acetato de etilo (1/1)); C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (237,30).

R,S-1N-[(2-cloro-6-metilfenoxi)acetil]amino-2-butanol (72)

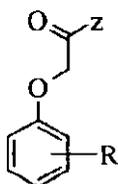
10 P.f.=96-97°C; Rf=0,70 (CH<sub>3</sub>OH/acetato de etilo (1/1)); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) v: 3421, 3337, 2969, 2921, 2878, 1655, 1541, 1458, 1225, 1045; <sup>1</sup>H RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>, □500,13 MHz, δ ppm) 7,91 (dd, J=6,1, J=5,2, 1H, NH), 7,32 (dd, J=8,0, J=1,5, 1H, H-3); 7,21 (dd, J=7,6, J=1,5, 1H, H-5); 7,08 (dd, J=8,0, J=7,6, 1H, H-4); 4,73 (d, J=5,3, 1H, OH); 4,34 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-C=O); 3,52-3,45 (m, 1H, CH); 3,26 (ddd, J=13,1, J=6,1, J=4,8, 1H, CHHC); 3,10 (ddd, J=13,1, J=6,9, J=5,2, 1H, CHHC); 2,30 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>); 1,48-1,19 (m, 1H, CHH(Et)); 1,36-1,26 (m, 1H, CHH(Et)); 0,88 (t, J=7,5, 3H, CH<sub>3</sub>(Et)), C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>Cl (271,75), [%]: N calculado/analizado: 5,15/5,24; C calculado/analizado: 57,46/58,02, H calculado/analizado 6,67/6,60.

Tabla 1. [(fenoxi)etil]aminoalcanoles



R	Compuesto	Z	Configuración	Fórmula Masa Molecular
2-Cl-6-CH <sub>3</sub>	26		R,S	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>2</sub> Cl 257.77
	26a		R,S	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 294.22
	27		R(-)	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>2</sub> Cl 257.77
	27a		R(-)	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 294.22
	28		S(+)	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>2</sub> Cl 257.77

Tabla 2. [(fenoxi)acetil]aminoalcanoles



R	Compuesto	Z	Configuración	Fórmula Masa Molecular
2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	60		R,S	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> 237.30
	61		R	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> 237.30
	62		S	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> 237.30
	72		R,S	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> Cl 271.75

#### Ejemplo 4. Ensayos de actividad biológica para los compuestos conseguidos

5 Los compuestos en la invención se sometieron a ensayos farmacológicos: MES (convulsiones máximas por electrochoque), ScMet (pentilenotetrazol subcutáneo) y TOX (ensayo de neurotoxicidad) en ratones y ratas (administración intraperitoneal i.p. y oral p.o.)

10 Para definir la actividad anticonvulsiva, se realizaron ensayos de detección, usando modelos animales de convulsiones. Los ensayos se realizaron inicialmente en ratones (Carworth Farms No.1), y si los resultados mostraron actividad – en ratas (Sprague-Dawley). Los ensayos estaban basados en la administración de un compuesto a un animal y después de cierto tiempo inducir un estado similar al ataque de epilepsia en seres humanos. Cada sustancia (después de disolverla en metilcelulosa) se ensayó normalmente con dosis de 30, 100 y 300 mg/kg de peso corporal (b.w.) (ratones) o en 30 y 50 mg/kg b.w. (ratas) en dos posibles rutas de administración: intraperitoneal (i.p.) u oral (p.o.). Los ensayos apropiados se efectuaron 0,5 y 4 h después de la administración del compuesto. En los casos en los que las sustancias revelan actividad con 30 mg/kg b.w. (ratones) los ensayos se realizaron también con dosis de 10 y 3 mg/kg b.w.

20 El ensayo de convulsiones máximas por electrochoque (MES) es un ensayo eléctrico, que verifica la actividad con respecto a las convulsiones clónico-tónicas generalizadas (epilepsia gran-mal) [9]. Según la bibliografía, los compuestos más activos son aquellos que inhiben los canales de sodio controlados por voltaje [10]. Su procedimiento consiste en la administración a un animal de una dosis mencionada, y después de 0,5 a 4 h colocar electrodos en la córnea (después de gotas anestésicas en los ojos: hidrocloreuro de tetracaína al 0,5% en NaCl al 0,9%) y encender la corriente eléctrica (60 Hz, 0,2 s, 50 mA (ratones) o 150 mA (ratas)). Si la sustancia ensayada revela actividad anticonvulsiva, el pulso eléctrico usado no revelará convulsiones tónico-clónicas en el animal. Normalmente, con la dosis de 30 mg/kg b.w. el ensayo se efectúa en un ratón después de 0,5 o 4 h, con la dosis de 100 mg/kg b.w. – en 3 ratones, y con la dosis de 300 mg/kg b.w. – en 1 ratón [11-12].

30 El ensayo de metrazol subcutáneo (ScMet) es un ensayo químico, en el que los compuestos se ensayan para ver la actividad en ausencia de convulsiones (epilepsia pequeño-mal). Se considera que el pentetrazol (metrazol) bloquea los canales del cloruro en el complejo receptor GABA<sub>A</sub>, por lo tanto a una cierta dosis en animales provoca sacudidas mioclónicas, después convulsiones clónicas, y a continuación convulsiones tónicas. El procedimiento consiste en la administración de un compuesto ensayado y después de 0,5 o 4 h la administración subcutánea de pentilenotetrazol con la dosis de 85 mg/kg b.w. (ratones) o 70 mg/kg b.w. (ratas) en una disolución al 0,85% en NaCl al 0,9%. La sustancia ensayada revela actividad anticonvulsiva, si la dosis de pentilenotetrazol no induce convulsiones en el animal. Normalmente el ensayo se efectúa en animales individuales.

5 El ensayo de neurotoxicidad (TOX) se efectúa para eliminar sustancias que exhiben neurotoxicidad. Se efectúa con el uso del ensayo de rotarod. El animal se coloca sobre una varilla de plástico (de 2,54 cm (1 pulgada) de diámetro), que gira a 6 rpm. La varilla se coloca a un nivel que disuade al animal de saltar. Si el compuesto ensayado (administrado 0,5 o 4 h antes del ensayo) no revela efecto neurotóxico (ataxia, sedación, excitación), el animal mantendrá su posición sobre la varilla durante por lo menos 1 min. Se considera neurotoxicidad si el animal no puede estar sobre la varilla durante 1 min en cualquiera de 3 ensayos [11]. Normalmente el ensayo se efectúa con 10 dosis de 30 mg/kg b.w. en 4 ratones (0,5 h) y en 2 ratones (4 h), con la dosis de 100 mg/kg b.w. en 8 ratones (0,5 h) y en 4 ratones (4 h) y con la dosis de 300 mg/kg b.w. en 4 ratones (0,5 h) y en 2 ratones (4 h). Se debe mencionar que los resultados de otro ensayo comúnmente usado – ensayo de la chimenea – son concurrentes con el ensayo descrito [13].

## Resultados en ratones

Los compuestos según la reivindicación 1 se sometieron a un examen farmacológico inicial. Sus resultados se presentan en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 3

Compuesto	Dosis [mg/kg b.w.]	Tiempo [h]					
		MES <sup>a)</sup>		ScMet <sup>a)</sup>		TOX <sup>b)</sup>	
		0,5	4	0,5	4	0,5	4
26	3	-				-	
	10	2/4				-	
	30	1/1	-	-	-	-	-
	100	1/1	-			8/8	-
	300					4/4	
26a	3	-				-	
	10	-				-	
	30	1/1	-	-	-	3/4	-
	100	1/1	-		-	8/8	1/4
	300					4/4	
27	3	-				-	
	10	-				-	
	30	1/1	-	-	-	-	-
	100	1/1	-			8/8	-
	300					4/4	
27a	30	1/1	-	-	-	-	-
	100	2/3	-	-	-	7/8	-
	300					4/4	
28	30	1/1	-	-	-	-	-
	100	1/1			-	8/8	-
	300					4/4	
60	30	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	2/8	2/4

	300	1/1	-	-	-	4/4	-
61	30	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-
	300	1/1	-	-	-	2/4	-
62	30	-	-	-	-	1/4	-
	100	-	-	-	-	3/8	1/4
	300	1/1	1/1	-	-	3/4	1/2
72	30	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-
	300	1/1	-	1/1	-	4/4	-

<sup>a)</sup> No. de animales protegidos/No. de animales usados; <sup>b)</sup> No. de animales que exhiben deterioro motor/no. de animales usados; - sin actividad o sin neurotoxicidad; I no ensayado.

Para la mayoría de las sustancias activas hay; tiempo hasta el máximo efecto (TPE), dosis de ED<sub>50</sub> (la menor dosis activa en el 50% de animales), TD<sub>50</sub> (la menor dosis neurotóxica en el 50% de animales) e índice de protección (PI) para administración intraperitoneal (i.p.) y oral (p.o.).

Para algunos compuestos, se efectuó un ensayo para ver la actividad proconvulsiva (ensayo TTE), así como un ensayo de actividad en las convulsiones focales (relacionada con el sistema límbico, ensayo a 6 Hz, kindling del hipocampo). Se ha revelado actividad en convulsiones farmacoresistentes (kindling de la amígdala resistente a lamotrigina, ratas, i.p.). Se efectuó un ensayo de inhibición de convulsiones inducidas por sonido (ratones Frings) para los compuestos 26-28. También se han efectuado ensayos electrofisiológicos, para convulsiones inducidas por bicuculina, picrotoxina, y NMDA. También se ha observado la prevención del estado epiléptico (inducido por pilocarpina).

El ensayo de formalina ha revelado actividad analgésica en la fase de dolor neuropático así como dolor inflamatorio. Los ensayos de actividad mutágena (Ames' y Vibrio Harveyi) revelaron amplia seguridad en este asunto. Los ensayos en citocromos P<sub>450</sub> para la predicción de la posible interacción con otros fármacos han revelado amplia seguridad – inhibición no competitiva de CYP2D6 (K<sub>i</sub>=22,3 μM)

Se ha efectuado el ensayo de la formalina para el compuesto 26.

El ensayo se efectuó con el uso de formaldehído como sustancia que provoca dolor (después del neuropático e inflamatorio) en ratones, a los que se inyectó formalina en una pata trasera. El ensayo usó una dosis de una sustancia ensayada equivalente a ED<sub>50</sub> (MES, ratones, i.p.) administrada de 21,44 mg/kg b.w. a ratones i.p., y después del tiempo TPE (MES, ratones, i.p. = 0,25 h) se administra formalina para medir el tiempo de reacción de los animales al estímulo de dolor (lamerse la pata).

Durante los primeros 10 minutos después de la administración el ratón se lame la pata trasera (fase aguda), después hay un corto descanso de cambio de comportamiento, y a continuación el ratón lame su pata de nuevo durante otros 20-30 min. (fase inflamatoria) (Fig. 4 para 26). La fase aguda representa la afección directa en el nervio periférico y la fase inflamatoria está relacionada con la secreción de mediadores de inflamación del tejido dañado y nervios. El modelo descrito ensaya la efectividad de una sustancia para inhibir las descargas neuronales excesivas agudas y crónicas en respuesta a la activación de los nervios periféricos.

La Fig. 4 muestra un gráfico que representa los resultados medios calculados (tiempo) para 8 animales en el ensayo, con una dosis de 21 mg/kg b.w. (que corresponde a MES ED<sub>50</sub> (ratones, i.p.) = 21,44 mg/kg b.w. Como se puede observar, el compuesto 26 inhibe la fase aguda del ensayo de formalina (primeros alrededor de 10 min después de la administración de formalina) (64% de control), que quiere decir actividad analgésica en el dolor neuropático. Los resultados son estadísticamente significativos (p<0,01). Disminuir el dolor en la fase inflamatoria (72% del control) no es estadísticamente significativo. Para interpretar completamente los resultados, la Fig. 5 presenta la comparación con fármacos antiepilépticos conocidos (AEDs) tales como carbamazepina (CBZ) y ácido valpróico (VPA) en dosis típicas. Cuanto menor es el % de AUC (área bajo la curva) comparado con el control (metilcelulosa, MC), y más corta la barra, más fuerte es la actividad analgésica. Por lo tanto, se puede afirmar que el compuesto es más efectivo que VPA en la fase aguda, y menos activo en la fase inflamatoria comparado con VPA y CBZ.

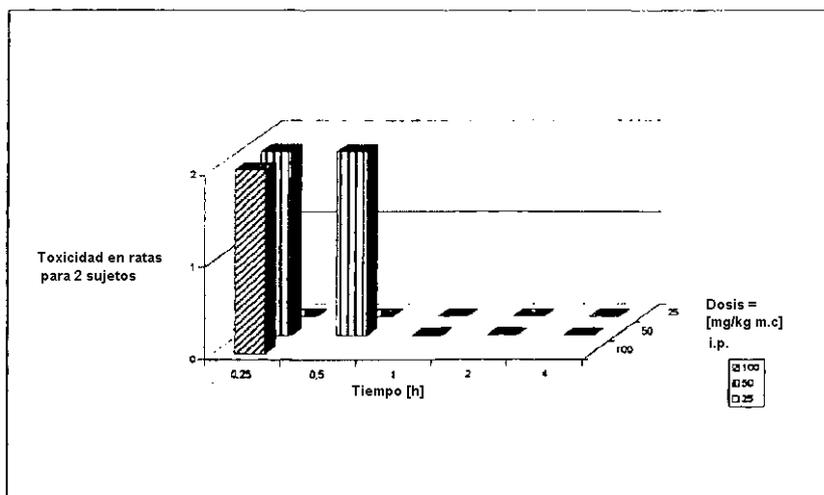
Todos los resultados se presentaron después de TPE=0,25 h (como en MES). Los TD<sub>50</sub>s usados para el cálculo de

PI se tomaron del ensayo del rotarod (TOX) para neurotoxicidad.

Comparación de la actividad de los enantiómeros R(-)- y S(+)-[(2-cloro-6-metilfenoxi)etil]amino-1-butanol (compuestos 27 y 28, respectivamente).

5 Toxicidad aguda – dosis mínima de sustancia (i.p.) que provoca deterioro motor agudo; el ensayo usa por lo menos 12 ratas, observada para 4 h después de la administración (Gráfico 1).

Gráfico 1. Medida de la dosis de compuesto 27 que provoca deterioro motor mínimo.



10 Prevención del estado epiléptico – a un animal (rata macho albina Sprague Dawley) se le da una dosis de sustancia ensayada. Después de 0, 0,25, 0,5, 1, 2, y 4 h se administra pilocarpina. Las convulsiones inducidas se describen por la puntuación de Racine. Los compuestos 27 y 28 se administraron i.p. en dosis de 25 y 45 mg/kg b.w., respectivamente. Ambos exhiben protección en 2 y 3 ratas de 8. Los resultados se presentan a continuación. Se mide la pérdida media de peso corporal 24 h después de la administración.

Prevención de estado epiléptico de los compuestos 27 y 28

Tabla 4

Compuesto	Dosis [mg/kg b.w.]	Tiempo [h]	Protección	Pérdida media de peso $\pm$ S.E.M.
27	25, i.p.	0	2/8	8,3 $\pm$ 7,1
28	45, i.p.	0	3/8	3,8 $\pm$ 5,7

15 Como se puede observar (Tabla 4), las dosis necesarias para la actividad en este ensayo son diferentes para ambos enantiómeros - el R ha mostrado ser más beneficioso. Sin embargo, en convulsiones de kindling del hipocampo eléctricas en ratas, i.p. era el S el que mostró ser más activo. Por lo tanto, se puede resumir, que el enantiómero R es más efectivo para prevenir el estado epiléptico, y el S - en prevenir las convulsiones focales límbicas.

20 A continuación hay resultados para los compuestos 26 y 28.

26 TPETOX = 0,25 h; TPE<sub>MES</sub> = 0,25 h,

26 ED<sub>50</sub> (MES, ratones, i.p., 0,25 h) = 21,44 mg/kg b.w.; PI (MES, ratones, i.p.) = 2,56,

26 ED<sub>50</sub> (MES, ratas, p.o., 0,25 h) = 67,69 mg/kg b.w.; PI (MES, ratas, p.o.) > 3,55,

26 ED<sub>50</sub> (MES, ratas, i.p., 0,25 h) = 7,3 mg/kg b.w.; PI (MES, ratas, i.p.) = 4,5,

25 26 TPE (6 Hz, ratones, i.p., 32 mA) = 0,5 h,

28 ED<sub>50</sub> (kindling, ratas, hipocampo, 0,25 h) = 15,81 mg/hg b.w.,

26 (Convulsiones iniciadas en la amígdala resistentes a LTG) t = 0,25 h; dosis efectiva = 15 mg/kg b.w.,

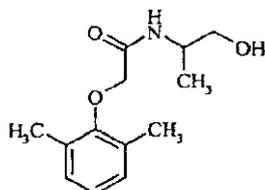
26 ED<sub>50</sub> (convulsiones inducidas por sonido, ratones, 0,25 h) = 6,05 mg/kg b.w.,

26 ED<sub>50</sub> (PIC, 0,25 h) > 70 mg/kg b.w.,

26 ED<sub>50</sub> (BIC, 0,25 h) > 70 mg/kg b.w.,

26 inhibición del dolor neuropático (ensayo de formalina, 21 mg/kg b.w.) = 36%.

- 5 A continuación hay datos farmacológicos para el enantiómero óptimo R-(+)-2-[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino-1-propanol (compuesto 61):



ED<sub>50</sub> (MES, ratones, i.p.) = 97,93 mg/kg b.w.

PI (MES, ratones, i.p.) = 1,43

## 10 Referencias

1. Fischer W.: Anticonvulsant profile and mechanism of action of propranolol and its two enantiomers. *Seizure* 11: 285-302 (2002).
2. Alexander G. J., Kopeloff L. M., Alexander R. B., Chatterjie N.: Mexiletine: biphasic action on convulsive seizures in rodents. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 8: 231-235 (1986).
- 15 3. Chew C. Y. C., Collett J., Singh B. N.: Mexiletine: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Arrhythmias. *Drugs* 17: 161-181 (1979).
4. Orlof M. J., Williams H. L., Pfeiffer C. C.: Timed intervenous infusion of metrazol and strychnine for testing anticonvulsant drugs. *Proc. Soc. Exp. Bioi. Med.* 70: 254-257 (1949).
- 20 5. Marona H., Antkiewicz-Michaluk L.: Synthesis and anticonvulsant activity of 1,2-aminoalkanol derivatives. *Acta Pol. Pharm.- Drug Res.* 55: 487-498 (1998).
6. Waszkielewicz A. M., Cegla M., Marona H.: Preliminary evaluation of anticonvulsant activity of some [4-(benzyloxy)-benzoyl]- and [4-(benzyloxy)-benzyl]-aminoalkanol derivatives. *Acta Pol. Pharm.- Drug Res.* 64, 147-157 (2007).
- 25 7. Pekala E., Gajewczyk L., Marona H.: Synthesis of New N-acyl Derivatives of DL-trans-1,2-Aminocyclohexanol. *Acta Pol. Pharm.- Drug Res.* 51: 339-342 (1994).
8. Marona H., Ptekala E.: Synthesis of Some N-acyl Derivatives of Optically Active trans-2-Amino-1-cyclohexanols. *Acta Pol. Pharm.- Drug Res.* 53: 111-115 (1996).
- 30 9. Swinyard E. A., Woodhead J. H., White, H. S., Franklin M. R.: General principles: experimental selection, quantification, and evaluation of anticonvulsants. *Antiepileptic Drugs*, Str. 85-102, Wyd. 3. Raven Press, Nowy Jork 1989.
10. Rogawski M. A., Porter R. J.: Antiepileptic Drugs: Pharmacological Mechanisms and Clinical Efficacy with Consideration of Promising Developmental Stage Compounds. *Pharmacol. Rev.* 42: 223-286 (1990).
11. Stables J. P., Kupferberg H. J.: The NIH Anticonvulsant Drug Development (ADD) Program: preclinical anticonvulsant screening project. Chapter 16. [http://www.ninds.nih.gov/funding/research/asp/addadd\\_review.pdf](http://www.ninds.nih.gov/funding/research/asp/addadd_review.pdf)
- 35 12. Kupferberg H.: Animal Models Used in the Screening of Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 42: 7-12 (2001).
13. Czuczwar S. J., Borowicz K. K., Kleinrok Z., Tutka P., Zarnowski T., Turski W. A.: Influence of Combined Treatment with NMDA and Non-NMDA Receptor Antagonists on Electroconvulsions in Mice. *Eur. J. Pharmacol.* 281: 327-333 (1995)
14. "Preliminary evaluation of anticonvulsant activity of some aminoalkanol derivatives" 15<sup>th</sup> International Symposium

"Molecular and Physiological Aspects of Regulatory Processes of the Organism", Cracow, June 1-2, 2006, Anna M. Waszkielewicz, Marek Cegla, Henryk Marona

15. "Synthesis and Anticonvulsant Activity of 1,2-Aminoalkanol Derivatives" *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Res.*, 55, 487-498, 1998. Marona H., Antkiewicz-Michaluk L.

5 16. "Preliminary evaluation of Anticonvulsant Activity of Some Aroxyacetamides and Aroxyethylamines" *Acta Pol. Pharm. – Drug Res.* 62: 345-352, 2005:D5. Marona H., Waszkielewicz AM, Szneler E.

17. Polish Patent Application No. P 319 557. Marona Henryk, Filipek Barbara, Uniwersytet Jagiellonski Collegium Medicum, Polish Patent Office 1997.

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de aminoalcanol, seleccionado del grupo que comprende:  
R,S-2N-[(2-cloro-6-metilfenoxi)etil]amino-1-butanol (26)
- 5 Hidrocloruro de R,S-2N-[(2-cloro-6-metilfenoxi)etil]amino-1-butanol (26a)  
R-(-)-2N-[(2-cloro-6-metilfenoxi)etil]amino-1-butanol (27)  
Hidrocloruro de R-(-)-2N-[(2-cloro-6-metilfenoxi)etil]amino-1-butanol (27a)  
S-(+)-2N-[(2-cloro-6-metilfenoxi)etil]amino-1-butanol (28)  
R,S-2N-[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino-1-propanol (60)
- 10 R-(+)-2N-[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino-1-propanol (61)  
S-(-)-2N-[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino-1-propanol (62)  
R,S-1N-[(2-cloro-6-metilfenoxi)acetil]amino-2-butanol (72)
2. El uso del compuesto según la reivindicación 1 para la producción de una medicina que se usa en la profilaxis, prevención y/o tratamiento de enfermedades o síntomas de antecedentes neurológicos.
- 15 3. El uso según la reivindicación 2, en el que una enfermedad o síntoma de antecedentes neurológicos es una epilepsia, especialmente epilepsia gran-mal, epilepsia psicomotora, convulsiones focales, estado epiléptico, convulsiones mioclónicas o convulsiones de diverso origen (sonido, luz, estímulo químico, origen genético, daño neuronal), así como dolor inflamatorio o neuropático.
- 20 4. El uso según la reivindicación 2, en el que la medicina producida es un analgésico, antiinflamatorio, anticonvulsivo o antiépiléptico.
5. El uso según la reivindicación 2, en el que una enfermedad o síntoma es dolor neuropático, que incluye dolor de diversa etiología: neuropatía diabética, dolor de cáncer, neuropatía de SIDA, lesión de la médula espinal, dolor de miembro fantasma, o fibromialgia.
- 25 6. Un método de obtener derivados de aminoalcanoles según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se realiza la N-alkilación de dichos aminoalcanoles con apropiados bromuros de (fenoxi)alquilo, añadiendo 0,010-0,015 mol del apropiado bromuro de (fenoxi)etilo en un matraz de 100 ml, a continuación 0,010-0,015 mol del apropiado aminoalcanol y un exceso de  $K_2CO_3$  anhidro, a continuación la mezcla se calienta en tolueno a reflujo durante alrededor de 3-15 h, y se deja enfriar, después se añade gel de sílice y la mezcla se calienta de nuevo, el gel y el KBr precipitado se separan por filtración y la mezcla restante se destila en forma de un residuo aceitoso, a
- 30 continuación se añade HCl al 10-20% y carbón activo y la mezcla se calienta, después, la suspensión se separa por filtración y el filtrado se alcaliniza con NaOH al 5-20% para precipitar la base libre, que se extrae con benceno o tolueno, la fase orgánica se seca ( $MgSO_4$  anhidro), y el disolvente orgánico se separa por destilación hasta un residuo aceitoso, que se cristaliza.
- 35 7. Un método de obtener aminoalcanoles según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se realiza la N-acetilación de dichos aminoalcanoles con el uso de cloruro del apropiado ácido (fenoxi)alcanoico en un medio bifásico (tolueno/agua) con presencia de  $K_2CO_3$ , en el que se ponen en un matraz 0,015-0,025 mol del apropiado aminoalcanol en 30 ml de tolueno, se añade un exceso de  $K_2CO_3$  disuelto en 50 ml de agua, la mezcla se enfría y se pone en un agitador, a continuación se añade a la mezcla en pequeñas cantidades una disolución del apropiado cloruro de ácido (fenoxi)acético en tolueno, y la emulsión se deja sobre el agitador durante alrededor de
- 40 0,5 h y después se calienta, después de enfriar la fase orgánica se separa y se seca con  $MgSO_4$  anhidro, a continuación el disolvente se separa por destilación, y el residuo se cristaliza en forma de un precipitado blanco del derivado apropiado.

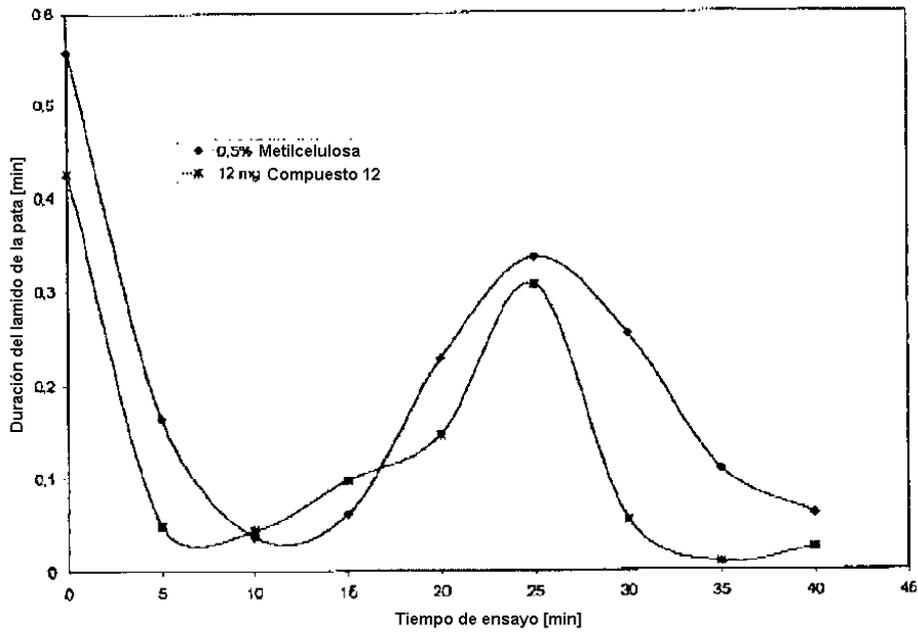


Fig. 1

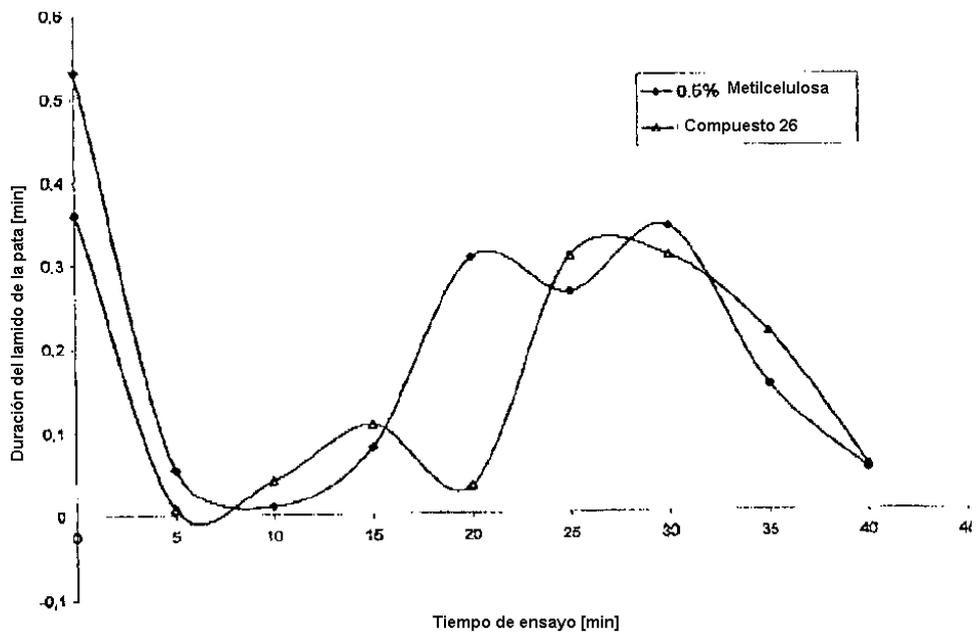


Fig. 2

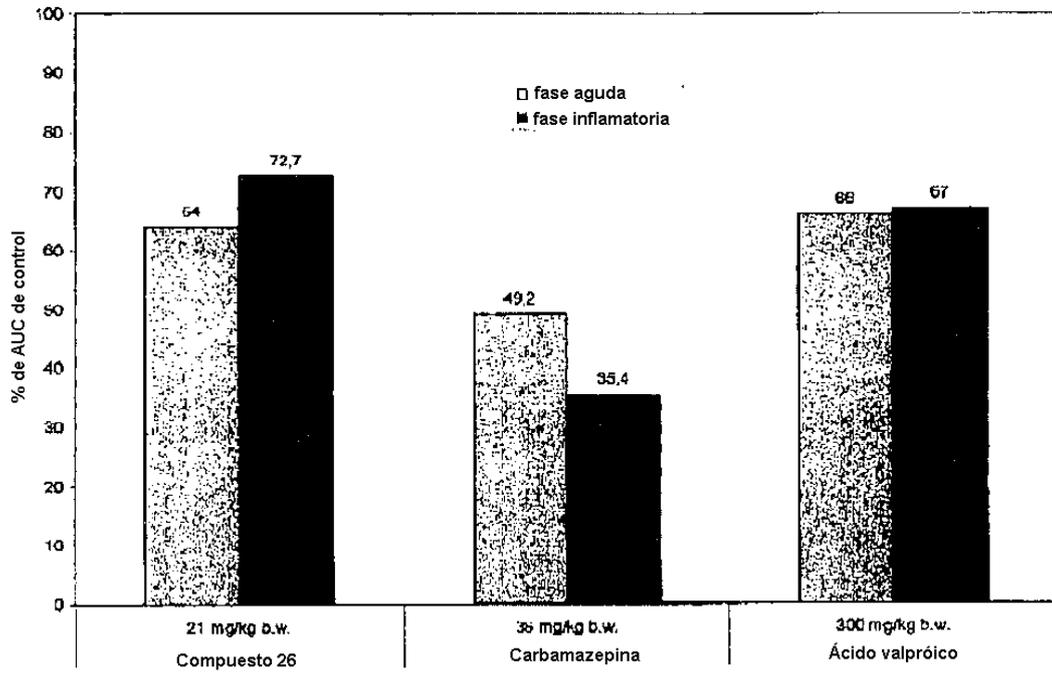


Fig. 3