



**Assinado
Digitalmente**

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0606112-5

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0606112-5

(22) Data do Depósito: 25/01/2006

(43) Data da Publicação Nacional: 02/06/2009

(51) Classificação Internacional: C07D 213/38; C07D 319/18; C07D 295/12; A61K 31/4409; A61K 31/40; A61P 29/00; A61P 37/04.

(30) Prioridade Unionista: US 60/647,271 de 26/01/2005.

(54) Título: 3-HETERO-ARIL-3-HIDRÓXI-2-AMINO-PROPIl AMINAS E COMPOSTOS RELACIONADOS COM ATIVIDADE ANALGÉSICA, USO DOS MESMOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS

(73) Titular: ALLERGAN, INC., Sociedade Norte-Americana. Endereço: 2525 DUPONT DRIVE, IRVINE CA 92612, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA(US)

(72) Inventor: JOHN E. DONELLO; BERTRAND LEBLOND; THIERRY TAVERNE; ERIC BEAUSOLEIL.

(87) Publicação PCT: WO 2006/081276 de 03/08/2006

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 23/02/2021, observadas as condições legais

Expedida em: 23/02/2021

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

**"3-HETERO-ARIL-3-HIDRÓXI-2-AMINO-PROPIL AMINAS E
COMPOSTOS RELACIONADOS COM ATIVIDADE ANALGÉSICA, USO DOS
MESMOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS"**

Antecedentes da Invenção

[001] O presente pedido de patente reivindica prioridade do pedido de patente provisório U.S. número de série 60/647.271 depositado em 26 de janeiro de 2005.

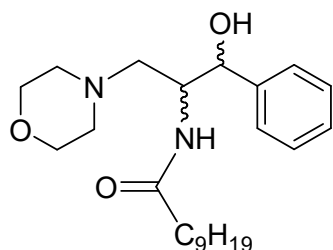
Campo da Invenção

[002] A presente invenção refere-se a derivados de 1-aril-1-hidróxi-2,3-diamino-propil aminas, 1-heteroaril-1-hidróxi-2,3-diamino-propil aminas e a compostos relacionados tendo atividade analgésica e em alguns casos imunoestimulante.

[003] A presente invenção refere-se também a composições farmacêuticas contendo esses compostos como ingrediente ativo para alívio ou eliminação de dor em mamíferos e/ou estimulação do sistema imune em mamíferos e a métodos de uso das ditas composições farmacêuticas como analgésicos ou imunoestimulantes.

Antecedente da Técnica

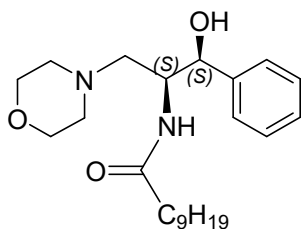
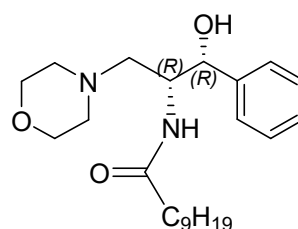
[004] 1-Fenil-2-decanoilamino-3-morfolino-1-propanol (PDMP) foi encontrado por Vunam, R.R. e Radin, N., *Chem. Phys. Lipids*, 26, 265-278, 1980. Preparação de PDMP é descrita em Inokuchi, J. e outros, *J. Lipids Res.* 28, 565-571; Radin, A. e outros, *NeuroProtocols*, 3(2), 145-55, 1993; Radin, A. e outros, *J. Lipid Res.*, 36, 611-621, 1995 e U.S. 5916911.

**PDMP**

Mistura de isômeros
DL-*eritro* e DL-*treo*

[005] Esses derivados inibem a formação de glicosilceramida (GlcCer) através da inibição da enzima GlcCer sintase, deste modo diminuindo o nível de glicoesfingolipídeos. Os isômeros mais ativos têm a configuração *R,R*-(*D-treo*)-. Quatro enantiômeros são produzidos durante a síntese. Devido ao fato de apenas os enantiômeros *D-treo* serem ativos na inibição da glicosilceramida sintase, separação dos inibidores de *D-treo* foi realizada através de cromatografia quiral.

[006] Além disso, *D-treo*-PDMP tem atividade antitumor através da inibição da biossíntese de glicosfingolipídeo conforme descrito por Inokuchi, J., *Cancer Letters*, 38 (1-2), 23,30, 1987.

**L-*treo*-PDMP****D-*treo*-PDMP**

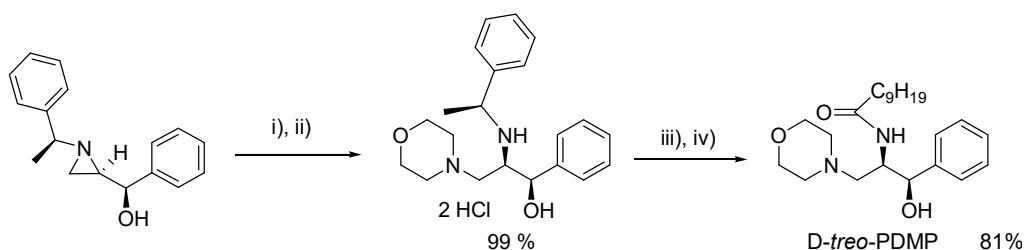
[007] Ainda, foi também descrito que *D-treo*-PDMP suprime a função sináptica por Mizutani e outros, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 222, 494-498, 1996.

[008] Preparação de *D-treo*-PDMP enantiomericamente puro foi descrita por Mitchell, Scott, A. [*J. Org. Chem.*, 63 (24), 8837-8842, 1998]; Miura e

outros [Bioorg. Med. Chem., 6, 1481-1489, 1998]; Shin, S. e outros, [Tetrahedron asymmetry, 11, 3293-3301, 2000]; WO 2002012185.

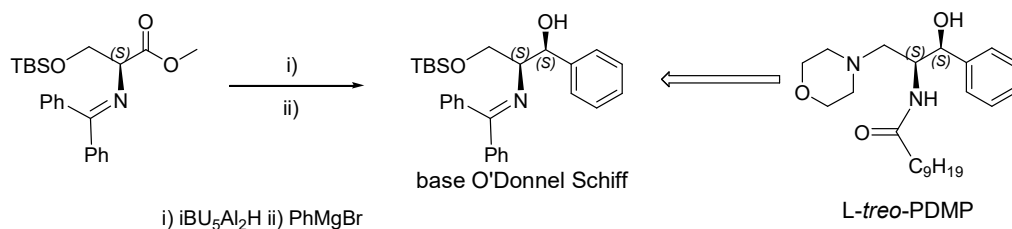
[009] L-treo-PDMP é um agente para tratamento de doenças neuronais WO 95/05177. Este composto é também descrito ser um agente para proteção do cérebro na US 6407064. Além disso, tratamento com L-treo-PDMP após isquemia transitória cerebral anterior em ratos melhorou o déficit de uma memória espacial bem-aprendida de uma tarefa de labirinto de 8 braços, sugerindo um potencial para distúrbios neurodegenerativos conforme descrito por Inokuchi e outros, Ann. N.Y. Acad. Sci., 845(1), 219-224, 1998 e JP 10324671 (Seikagaku Kogyo Co.).

[0010] Uma síntese estereosseletiva de L-treo-PDMP enantiomericamente puro foi também descrita por Shin, S. e outros, Tetrahedron asymmetry, 11, 3293-3301, 2000 e WO 2002012185 a etapa chave é a clivagem regioseletiva por nucleófilos de nitrogênio, como morfolina, da ligação C(3)-N- de aziridina-2-metanóis enantiomericamente puros não-ativados.



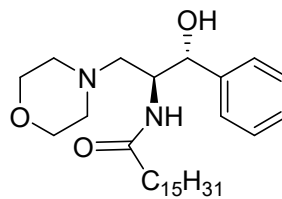
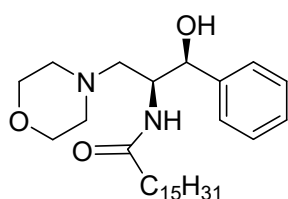
i) TMS-I, CH₃CN ii) a) morfolina b) HCl iii) Pd(OH)₂, H₂, AcOH, MeOH, 40° C iv) NaOH a 10%, cloreto de decanoíla 81%.

[0011] Por outro lado, a síntese de (1S,2S)-1-fenil-2-decanoilamino-3-morfolino-1-propanol enantiomericamente puro (L-treo-PDMP) a partir de L-serina foi também descrita por Mitchell, Scott, A., J. Org. Chem., 63 (24), 8837-8842, 1998.



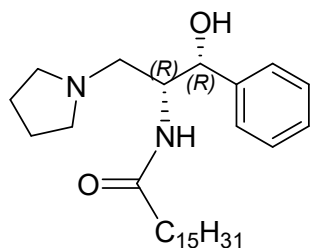
[0012] Outros métodos conhecidos para se obter L-treo-PDMP são descritos por Miura, T. e outros, *Bioorg. Med. Chem.*, 6, 1481-1498, 1998 e na JP-A-9-216858. L-treo-PDMP é um agente para tratamento de doenças neuronais WO 95/05177. Este composto é também descrito ser um agente para proteção do cérebro na US 6407064. Além disso, tratamento com L-treo-PDMP após isquemia transitório cerebral anterior em ratos melhorou o déficit de uma memória espacial bem aprendida de uma tarefa de labirinto de 8 braços, sugerindo um potencial para distúrbios neurodegenerativos conforme descrito por Inokuchi e outros, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 845(1), 219-224, 1998 e JP 10324671 (Seikagaku Kogyo Co.).

[0013] Sínteses de (1S,2S)-treo e (1R,2S)-eritro-1-fenil-2-palmitoilamino-3-N-morfolino-1-propanol (PPMP) foram descritas partindo de aldeído Garner de L-serina, por Nishida, A., *Synlett*, 4, 389-390, 1998.



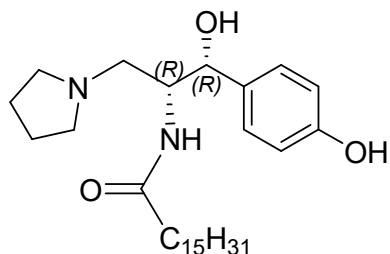
[0014] Compostos com grupos acila graxos de cadeia mais longa (do que a decanoíla) foram verificados ser substancialmente mais eficazes como inibidores de GCS. Análogos de D-treo-1-fenil-2-palmitoilamino-3-pirrolidino-1-propanol (P4 ou PPPP) foram primeiro obtidos através de uma reação Mannich conforme descrito

por Abe, A. e outros, *J. Biochem.*, 111, 191-196, 1992 ou US 5916911 e WO 2001004108.



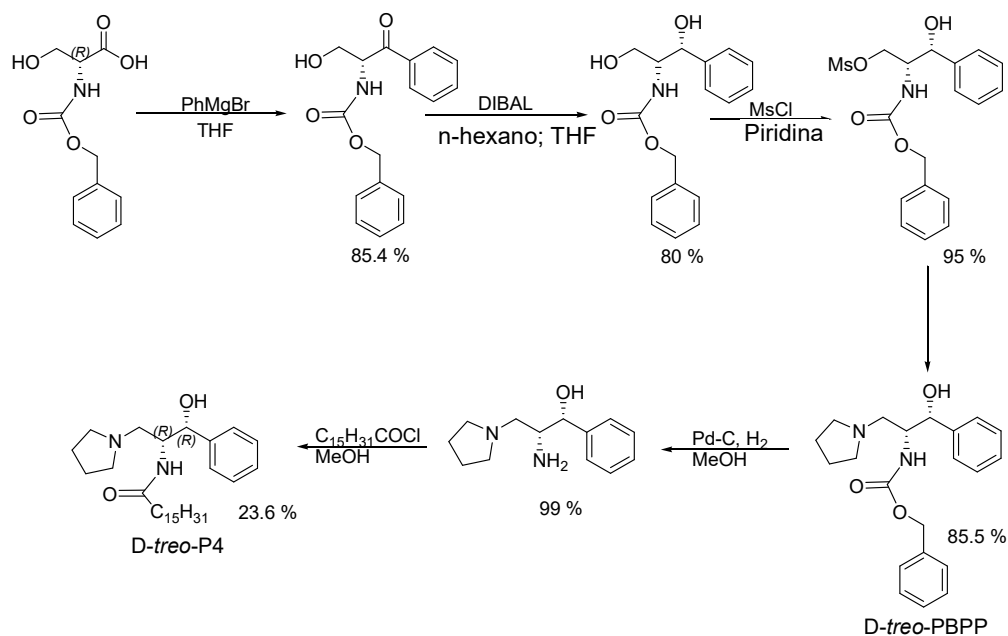
D-treo-P4

[0015] Preparação de D-treo-4'-hidróxi-P4, um dos inibidores mais potentes de GCS, foi descrita por Lee, L. e outros, *J. Biol. Chem.*, 274, 21, 14662-14669, 1999. Ainda, uma série de substituições de dioxana foi planejada e testada. Essas incluíam 3',4'-metilenodioxifenil-3',4'-etilenodioxifenila e homólogos substituídos com 3',4'-trimetilenodioxifenila.



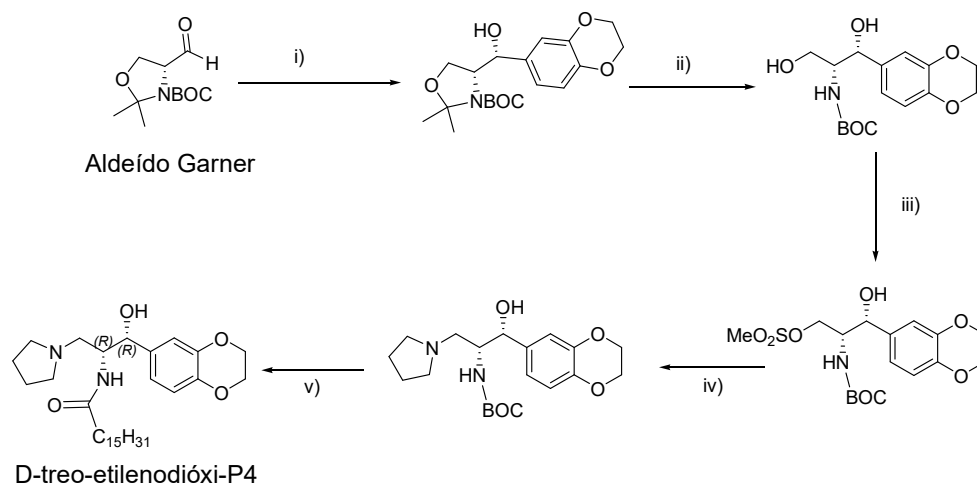
D-treo-4'-hidróxi-P4

[0016] Síntese de D-treo-1-fenil-2-benziloxicarbonilamino-3-pirrolidino-1-propanol enantiomericamente puro (PBPP) e D-treo-P4 e seus análogos de N-benziloxicarbonil-D-serina foi descrita por Jimbo, M. e outros, *J. Biochem.*, 127(3), 485-91, 2000 e EP 782992 (Seikagaku Kogyo Co.). PBPPP é descrito como inibidor de GCS potente.



[0017] Pró-fármacos novos de derivados de P4 foram descritos na US 20020198240 e no WO 2002062777.

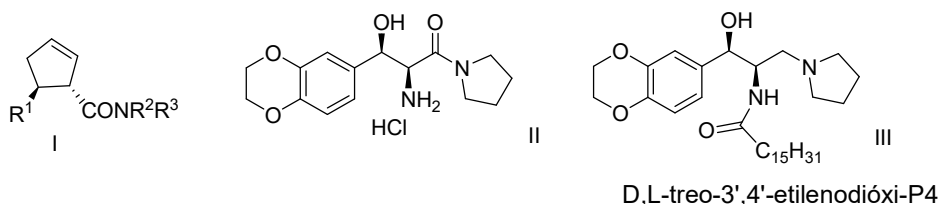
[0018] Sínteses de *D-treo*-etilenodióxi-P4 enantiomericamente puro e *D-treo*-p-metóxi-P4 foram descritas por Husain, A. e Ganem, B., *Tetrahedron Lett.*, 43, 8621-8623, 2002. A etapa-chave é uma adição altamente *syn*-seletiva de reagentes Grignard ao aldeído Garner.



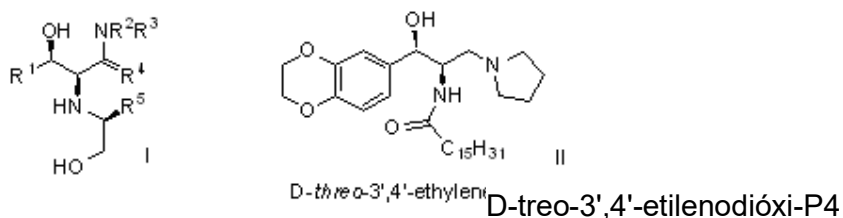
i) brometo de 3,4-etilenodioxifenilmagnésio, -78°C , CuI , THF; Me_2S , 64%, ii) HCl a 0,1N, THF a 82%, MsCl , Et_3N , DCM, 0°C , 85%, iii) pirrolidina, DMF, 45°C , 58%

iv) HCl a 3N, 0°C, para temperatura ambiente quando C₁₅H₃₁ COCl, Et₃N, DMAP, DCM, -20°C, 87%

[0019] Sínteses diastereosseletivas de análogos de P4 foram descritas na US 03/0153768 e no WO 2003045928 (Genzyme Corp.); Oxazolinas I [R¹ = arila (não)substituídas; R², R³ = H, alifáticas (não)substituído; NR²R³ = heterocíclicas] são preparadas como intermediários para inibidores de P4 glicosiltransferase de R¹CHO e R²R³NCOCH₂CN. Deste modo, isocianoacetato de metila CNCH₂CO₂Me foi tratado com pirrolidina e a amida foi tratada com 1,4-benzodioxano-6-carboxaldeído, seguido por hidrólise da oxazolina usando HCl em metanol, redução do grupo ceto de amida II usando LiAlH₄ e acilação com cloreto de palmitoíla para dar D,L-treo-etilenodióxi-P4 III.



[0020] Sínteses de análogos de P4 enantiopuros foram descritas no WO 2003008399 (Genzyme Corp.). Derivados de P4, tal como I [R¹, R⁵ = aromáticos (não)substituídos; R², R³ = H, alifáticos (não)substituídos; NR²R³ = anel heterocíclico não-aromático (não)substituído; R₄ = O, H₂], foram preparados para seu uso terapêutico como inibidores de GCS. Deste modo, D-treo-etilenodióxi-P4 foi preparado através de uma seqüência sintética multietapa partindo de S-(+)-Ph glicinol, fenil- α -bromoacetato, 1,4-benzodioxan-6-carboxaldeído, pirrolidina e cloreto de palmitoíla.



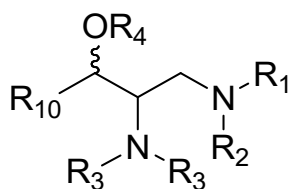
[0021] Novos análogos de D-treo-P4 que carregam substituintes éter no anel aromático foram recentemente sintetizados de D-serina e verificados suprimir extensão de neurito em uma linhagem de célula de inseto embrionária conforme descrito por Slavish, J.P. e outros, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 1487-1490, 2004.

[0022] Referências adicionais que servem como base para a presente invenção são as Patentes U.S. N^os 5.945.442; 5.952.370; 6.030.995 e 6.051.598; *Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals* (1996), 38(3), 285-97; Pedido de Patente PCT publicado WO 01/38228; e Kastron e outros, *Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis, Kimijas Serija* (1965) (4), 474-7.

[0023] Significativamente, de acordo com tanto quanto é do conhecimento dos presentes inventores nenhum dos compostos da técnica anterior que são estruturalmente similares aos novos compostos da presente invenção é conhecido na técnica anterior como analgésico ou imunoestimulante.

Sumário da Invenção

[0024] A presente invenção refere-se a compostos da **Fórmula I**



Formula 2

Fórmula 1

onde R₁ é H ou alquila de 1 a 6 carbonos,

R2 é H, alquila de 1 a 6 carbonos ou os grupos R1 e R2 junto com o nitrogênio formam um anel de 4, 5, 6 ou 7 membros saturado ou insaturado que inclui opcionalmente um ou dois heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, o dito anel de 4, 5, 6, ou 7 membros sendo opcionalmente substituído com um halogênio, COOH, CH₂OH, OH, B(OH)₂, ciano ou com um grupo alquila tendo 1 a 6 grupos alquila;

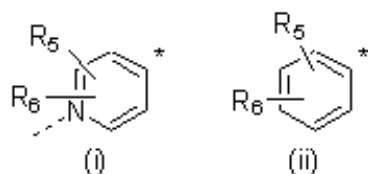
R3 é independentemente selecionado de H, alquila de 1 a 20 carbonos, arila ou heteroarila, aril-alquila ou heteroaril-alquila onde a porção alquila é de 1 a 4 carbonos, cicloalquila de 3 a 6 carbonos, os ditos grupos arila ou heteroarila sendo opcionalmente substituídos com 1 a 3 grupos independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, alquila de 1 a 6 carbono, alcóxi de 1 a 6 carbonos e tióxi de 1 a 6 carbonos, ou

R3 é CO-R7 ou CO-O-R7, onde R7 é H, alquila de 1 a 20 carbonos, benzila, alquila de 1 a 20 carbonos substituída com um grupo NH₂, com uma NHCOOalquila ou com um grupo NH-COalquila onde o grupo alquila tem um a 6 carbonos, ou R7 é arila, heteroarila, aril-alquila ou heteroaril-alquila onde a porção alquila é ramificada ou não-ramificada e tem 1 a 4 carbonos, os ditos grupos arila ou heteroarila sendo opcionalmente substituídos com 1 a 3 grupos independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, alquila de 1 a 6 carbonos, alcóxi de 1 a 6 carbonos e tióxi de 1 a 6 carbonos;

R4 é H, alquila de 1 a 6 carbonos ou CO-R8, onde R8 é alquila de 1 a 6 carbonos;

as linhas onduladas representam ligações conectadas a carbonos tendo configuração R ou S, e

R10 é selecionado dos grupos das fórmulas **(i)** e **(ii)**



onde o * indica o átomo de carbono ao qual a porção restante da molécula é ligada;

R₅ e R₆ são independentemente H, alquila de 1 a 6 carbonos, halogênio, alcóxi de 1 a 6 carbonos ou os grupos R₅ e R₆ junto com os átomos aos quais eles estão ligados formam juntamente um anel carbocíclico ou um heterocíclico, o anel carbocíclico tendo 5 ou 6 átomos no anel, o anel heterocíclico tendo 5 ou 6 átomos no anel e 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, e

o dito anel carbocíclico ou heterocíclico juntamente formado por R₅ e R₆ sendo opcionalmente substituído com 1 a 6 grupos R₉ onde R₉ é independentemente selecionado de halogênio, alquila de 1 a 6 carbonos, alcóxi de 1 a 6 carbonos, contanto que:

quando R₁₀ tiver a fórmula (ii) então a **Fórmula 1** não inclua compostos onde R₄ é hidrogênio e R₁ e R₂ juntamente com o nitrogênio formem um anel morfolino ou pirrolidino e onde R₅ e R₆ forem ambos H ou um de R₅ e R₆ for OCH₃ e o outro seja H,

e a presente invenção refere-se também a todos os sais farmacologicamente aceitáveis dos ditos compostos.

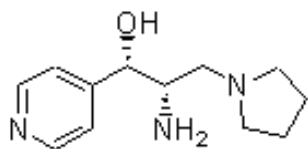
[0025] A presente invenção refere-se também a composições farmacêuticas contendo o composto novo acima mencionado a ser usado como analgésicos e/ou imunostimulantes em mamíferos e a métodos de uso das ditas composições farmacêuticas como analgésicos e/ou imunostimulantes.

Descrição Detalhada da Invenção

[0026] Uma descrição geral dos compostos da

invenção é provida na Seção Sumário do presente pedido de patente. A maioria dos compostos da invenção contém um ou mais centros assimétricos, de modo que os compostos podem existir em formas enantioméricas bem como diastereoméricas. Na realidade, a maioria dos compostos da presente invenção tem dois carbonos adjacentes assimétricos um ao outro e então pode existir em forma *eritro* ou *treo*, com cada uma dessas duas formas tendo enantioméricos dextrorrotatórios (D) ou levorrotatórios (L). Embora a forma *treo* seja geralmente preferida de acordo com a presente invenção para atividade analgésica, a menos que seja especificamente mencionado ao contrário, o escopo da presente invenção inclui todos os enantiômeros, diastereômeros e misturas diastereoméricas e racêmicas. À luz do acima, deve ser claramente compreendido que a designação "DL" ou "(+/-)" ou "(±)" neste pedido de patente inclui o enantiômero dextrorrotatório puro, o enantiômero levorrotatório puro e todas as misturas racêmicas, incluindo misturas onde os dois enantiômeros estão presentes em proporções iguais ou desiguais. Além disso, por questão de simplicidade em muitas das fórmulas estruturais, tal como no exemplo abaixo, apenas um dos enantiômeros é realmente mostrado mas quando a designação "DL" ou "(+/-)" ou "(±)" aparece ela também inclui a forma enantiomérica (imagem de espelho) da estrutura realmente mostrada na fórmula.

Por exemplo:

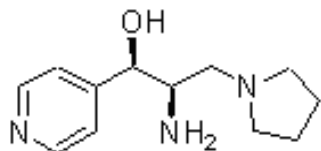


DL-*threo* or \pm -*threo*

DL-*treo* ou \pm -*treo*

[0027] Deste modo, no exemplo acima, apenas um enantiômero é mostrado, mas devido ao fato da designação

"DL" ou "(+/-)" ou "(±)" aparecer abaixo na fórmula, seu isômero óptico



e todas as misturas racêmicas dos dois isômeros ópticos são também incluídos.

[0028] No caso de alguns compostos da presente invenção um enantiômero do treó, e em alguns casos do eritro, é significativamente mais ativo como um analgésico ou imunoestimulante do que o outro enantiômero do mesmo par. Por essa razão, o enantiômero isolado que é significativamente mais ativo do que o outro é considerado uma composição nova e inventiva mesmo se a mistura racêmica ou um enantiômero simples dos mesmos compostos tiver sido descrito na técnica anterior.

[0029] Alguns dos novos compostos da presente invenção podem conter três ou mais centros assimétricos.

[0030] Tendo os exemplos acima em mente uma pessoa versada na técnica deve compreender prontamente o escopo de cada exemplo descrito, embora em um sentido amplo todos os isômeros, enantiômeros e misturas racêmicas estejam dentro do escopo da invenção.

[0031] O termo "alquila" na descrição geral e definição dos compostos inclui grupos alquila de cadeia reta bem como cadeia ramificada.

[0032] Falando de um modo geral os compostos da invenção podem formar sais com ácidos ou bases farmacologicamente aceitáveis, e tais sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da Fórmula I estão também dentro do escopo da invenção.

[0033] Com referência agora aos novos compostos da Fórmula 1, os grupos R5 e R6 são de preferência ambos

independentemente selecionados de H, alquila, alcóxi e com mais preferência ainda eles são H. Nos compostos preferidos os grupos R3 são de preferência ambos H, ou um dos grupos R3 é H e o outro é um grupo acila ou um grupo arilalquilcarbamoíla. O grupo R4 é de preferência H (mas vide a "condição" na seção Sumário) ou alcanóila, e os grupos R1 e R2 são de preferência pirrolidino ou morfolino.

[0034] Os compostos mais preferidos da invenção são descritos com suas fórmulas estruturais na Tabela e/ou descrição a seguir, mostrando atividade de compostos exemplares relevante para sua habilidade em agir como analgésicos.

Atividade Biológica, Modos de Administração

[0035] Os novos compostos da invenção têm atividade analgésica e/ou imunoestimulante. Alguns dos compostos descritos na introdução que per se são conhecidos na técnica foram verificados pelos presentes inventores ter também efeito analgésico em mamíferos. Tanto quanto é do conhecimento dos presentes inventores a atividade biológica analgésica ou imunoestimulante dos compostos conhecidos não era conhecida antes da presente constatação.

[0036] Um modelo ou ensaio aceito na técnica para medição de um efeito analgésico de um composto em dor crônica (em particular neuropatia periférica) é o modelo conhecido como Kim e Chung, 1992, Pain 150, pp. 355-363 (modelo Chung). Este modelo envolve a ligação cirúrgica dos nervos espinhais L5 (e opcionalmente o L6) em um lado em animais experimentais. Ratos se recuperando da cirurgia ganham peso e mostram um nível de atividade geral similar àquele de ratos normais. No entanto, esses ratos desenvolvem anormalidades da pata, onde a pata

traseira é moderadamente evertida e os dedos são mantidos juntos. Mais importante, a pata traseira no lado afetado pela cirurgia parece ficar sensível a estímulos mecânicos de limiar baixo e vão sentir dor ao invés da leve sensação de toque. Esta sensibilidade a toque normalmente não-doloroso, chamada "alodinia tátil", se desenvolve dentro da primeira semana após cirurgia e dura pelo menos dois meses. A resposta de alodinia inclui levantamento da pata traseira afetada para escapar do estímulo, lambida da pata e manutenção dela no ar por muitos segundos. Nenhuma dessas respostas é normalmente vista no grupo de controle.

[0037] Para produzir a alodinia tátil, os ratos são anestesiados antes da cirurgia. O local cirúrgico é depilado e preparado ou com betadina ou Novocaína. Incisão é feita a partir da XIII vértebra torácica para baixo em direção ao sacro. O tecido muscular é separado da vértebra espinhal (lado esquerdo) nos níveis de L4-S2. A vértebra L6 é localizada e o processo transversal é cuidadosamente removido com uma pinça saca-bocado pequena para expor os nervos espinais L4-L6. Os nervos espinais L5 e L6 são isolados e firmemente ligados com fio de seda 6-0. O mesmo procedimento é feito no lado direito como um controle, exceto que nenhuma ligação dos nervos espinais é realizada.

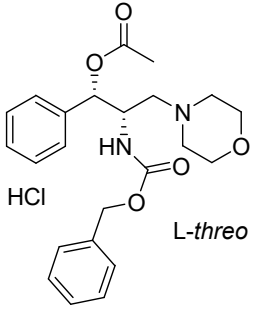
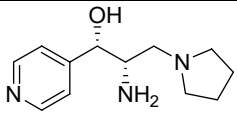
[0038] Após uma hemostase completa ser confirmada, os ferimentos são suturados. Uma pequena quantidade de unguento antibiótico é aplicada à área que sofreu incisão, e o rato é transferido para a gaiola plástica de recuperação sob uma lâmpada de temperatura de calor regulada.

[0039] No dia do experimento, pelo menos sete dias após a cirurgia, tipicamente seis ratos por grupo de

teste são administrados com os fármacos de teste através de injeção intraperitoneal (i.p.) ou gavagem oral (p.o.). Para administração i.p., os compostos são formulados em H₂O e dados em um volume de 1 ml/kg de peso do corpo através de injeção na cavidade intraperitoneal. Para administração p.o., os compostos são formulados em H₂O e dados em um volume de 1 mg/kg de peso do corpo usando uma agulha de gavagem de 7,62 cm (3 polegadas), 18 gauge, que é lentamente inserida através do esôfago no estômago.

[0040] Alodinia tátil é avaliada através de pêlos von Frey, que são uma série de pêlos finos com diferenças grandes na rigidez. Os ratos são postos em uma gaiola plástica com um fundo de malha de arame e deixados aclimatar por aproximadamente 30 minutos. Para estabelecer a linha de base de pré-fármaco, os pêlos von Frey são aplicados perpendicularmente através da malha à região médio-plantar da pata traseira do rato com força suficiente para causar leve encurvamento e mantidos por 6-8 segundos. A força aplicada foi calculada para faixa de a partir de 0,41 a 15,1 gramas. Se a pata for retirada claramente, ela é considerada uma resposta positiva. Um animal normal não vai responder a estímulos nesta faixa, mas uma pata cirurgicamente ligada será retirada em resposta a um pêlo de 1-2 gramas. O limiar de 50% de retirada de pata é determinado usando o método de Dixon, W.J., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 20:441-462 (1980) aqui incorporado a título de referência. Alodinia tátil é medida antes e 15, 30 e 60 minutos após administração do fármaco. O limiar pós-fármaco é comparado com o limiar pré-fármaco e a reversão percentual de sensibilidade tátil é calculada com base em um limiar normal de 15,1 gramas.

[0041] A **Tabela 1** abaixo indica o grau de

Composto N°	Fórmula Química	Reversão de Dor % de pico: tempo pós-dose	Dose µg/kg, Modo de administ.
3	 <chem>CC(=O)O[C@@H](c1ccccc1)C[C@H](O)CN2CCOCC2</chem> L-threo HCl	92% 60 min	300 µg/kg IP
46	 <chem>OC[C@@H](c1cccnc1)C[C@H](N)CN2CCCC2</chem> DL-threo	96% 60 min	30 µg/kg IP

[0042] Um método aceito na técnica para medição de imunoestimulação compreende administração sistêmica de compostos para ensaiar a habilidade em estimular o sistema imune, possivelmente devido à supra-regulagem não-específica do sistema hemolinforreticular. Esta supra-regulagem poderia resultar em números altos de linfócitos de ambas linhagens de célula T e B. Embora a requerente não deseje ser limitada à teoria biológica da estimulação imune, a eficácia imunoestimuladora real dos compostos pode ser demonstrada *in vivo* através da avaliação do tamanho do baço em resposta à administração do composto de teste a ratos de espécie de teste de laboratório. Falando de um modo geral qualquer composto que exiba aumento do baço seguindo dosagem de 200 mg/kg ou menos pode ser considerado um imunoestimulante.

Modos de Administração

[0043] Os compostos da presente invenção podem ser administrados em dosagens farmacologicamente eficazes. Tais dosagens são normalmente a dose mínima necessária para atingir o efeito terapêutico desejado; no tratamento de dor crônica, esta quantidade seria mais ou menos aquela necessária para reduzir o desconforto causado pela dor para níveis toleráveis. Para adultos humanos tais doses geralmente estarão na faixa de 0,1-5000 mg/dia; com mais preferência na faixa de 1 a 3000 mg/kg, com mais preferência ainda na faixa de 10 mg a 1000 mg/dia. No entanto, a quantidade real do composto a ser administrada em qualquer caso dado será determinada por um médico levando em consideração as circunstâncias relevantes, tal como a severidade da dor, a idade e o peso do paciente, a condição física geral do paciente, a causa da dor e a via de administração.

[0044] Os compostos são úteis no tratamento de dor em um mamífero; particularmente um ser humano. De preferência, o paciente receberá o composto oralmente em qualquer forma aceitável, tal como um comprimido, líquido, cápsula, pó e similar. No entanto, outras vias podem ser desejáveis ou necessárias, particularmente se o paciente sofrer de náusea. Tais outras vias podem incluir, sem exceção, modos de aplicação transdermal, intraperitoneal, parenteral, subcutânea, intranasal, intratecal, intramuscular, intravenosa e intratecal. Um outro aspecto da invenção refere-se a composições terapêuticas compreendendo os novos compostos da presente invenção e os sais farmacologicamente aceitáveis desses compostos e um excipiente farmacologicamente aceitável. Tal excipiente pode ser um veículo ou um diluente; este é geralmente misturado com o composto ativo ou deixado

diluir ou confinar o composto ativo. Se um diluente, o veículo pode ser material sólido, semi-sólido ou líquido que age como um excipiente ou veículo para o composto ativo. As formulações podem também incluir agentes umectantes, agentes emulsificantes, agentes de preservação, agentes adoçantes e/ou agentes aromatizantes. Se usada como em um formato oftálmico ou de infusão, a formulação conterá geralmente um ou mais sais para influenciar a pressão osmótica da formulação.

[0045] Em um outro aspecto, a invenção refere-se a métodos para o tratamento de dor, particularmente dor crônica, através da administração de um ou mais dos compostos novos ou de outro modo conhecidos da invenção ou de seus sais farmacologicamente aceitáveis a um mamífero com necessidade. Conforme acima indicado, o composto será geralmente formulado em uma forma de acordo com o modo de aplicação desejado.

[0046] Os compostos da invenção que são imunostimulantes são administrados ao indivíduo para os mesmos princípios básicos que os compostos tendo atividade analgésica, em doses que são melhor determinadas em um caso-para-caso e/ou espécie-para-espécie e, no caso de seres humanos, às vezes em uma base de paciente-para-paciente. Falando de um modo geral a dose eficaz estará na faixa de 10 µg/kg a 200 mg/kg.

Métodos Sintéticos para Obtenção dos Compostos da Invenção, Experimentais

[0047] O composto da invenção pode ser sintetizado utilizando os métodos sintéticos descritos no experimento abaixo ou tais modificações dos métodos experimentais descritos abaixo que serão imediatamente aparentes àqueles versados na técnica à luz da presente descrição.

Geral

[0048] Espectros de ¹H RMN foram registrados em temperatura ambiente com um espectrômetro Avance 300 (Bruker). Os compostos foram analisados através de cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (HPLC) usando um Waters Autopurification System equipado com uma Bomba Waters 2525, um detector de disposição de diodo Waters 2696 e uma coluna Xterra (Parte N° 186000482, 5 µm, C18, 4,5 x 50 mm).

[0049] O método de HPLC usado era um gradiente de 5% de solvente B a 100% em, 7 minutos. Solvente A era H₂O com 0,05% de TFA e solvente B era CH₃CN com 0,05% de TFA (Método A).

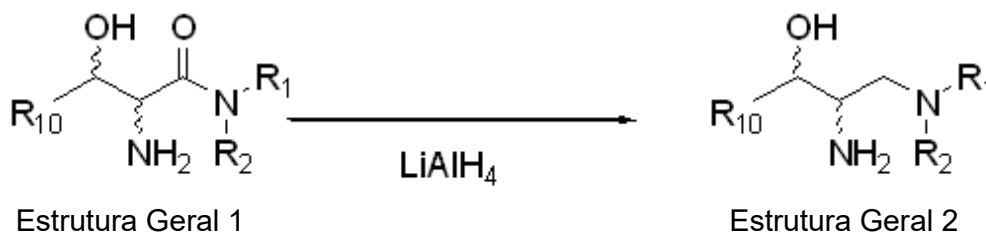
[0050] Os pontos de fusão foram medidos com um aparelho de ponto de fusão Büchi B-545 e eram não-corrigidos. Para isolar produtos de reação o solvente foi removido através de evaporação usando um evaporador giratório a vácuo, a temperatura do banho de água não excedendo 40°C.

Vias Sintéticas Gerais

[0051] O composto da invenção pode ser sintetizado utilizando os métodos sintéticos descritos em um sentido geral imediatamente abaixo e em mais detalhes na seção experimental do presente pedido de patente ou através de tais modificações dos métodos geral e experimental descritos abaixo que serão prontamente aparentes àqueles versados na técnica à luz da presente descrição.

[0052] Uma através de sintética geral para o composto da presente invenção que são "1-hidroxil-propil-aminas" substituídas pode levar à síntese dos compostos "3-hidroxil-propil amida" substituídos correspondentes, seguido pela redução do grupo carbonila da porção "amida

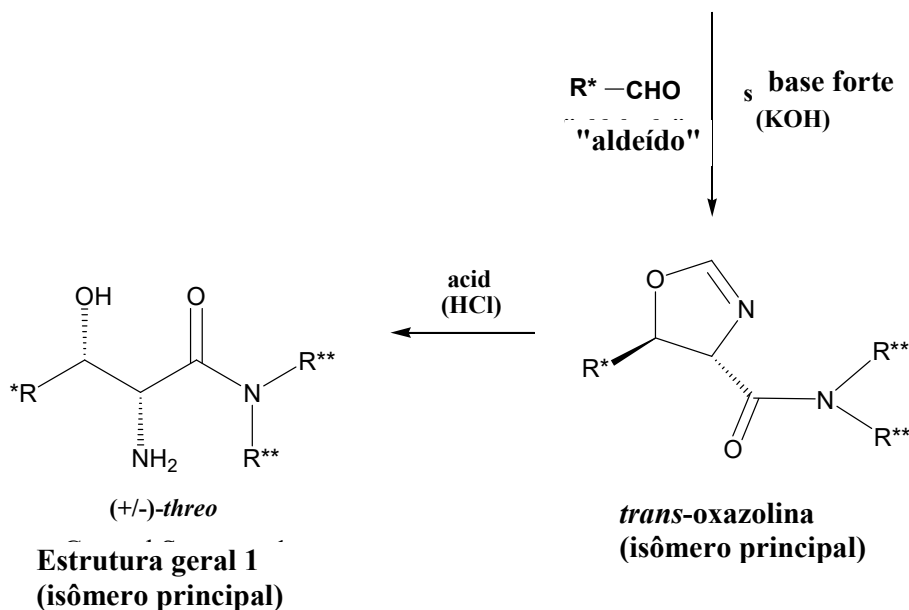
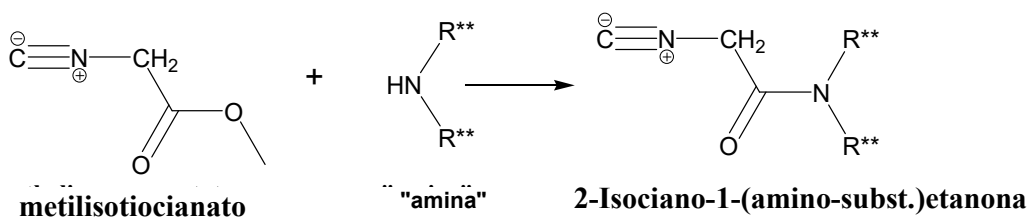
do ácido carboxílico" com um agente de redução tal como hidreto de alumínio lítio ou agente de redução similar.



Esquema Sintético Geral A

[0053] Esta reação é ilustrada no Esquema Sintético Geral A, onde, falando de um modo geral, as variáveis têm o significado descrito no Seção Sumário do presente pedido de patente. Uma pessoa versada na técnica de síntese orgânica vai não obstante compreender imediatamente que dependendo da natureza dos substituintes designados R1, R2 e R10, certos grupos podem necessitar de proteção para o desempenho da etapa de redução.

[0054] Os compostos "3-hidroxil-propil amida" substituídos podem, falando de um modo geral, ser sintetizados conforme descrito abaixo no Esquema de Reação Geral 1 e no Esquema de Reação Geral 2.

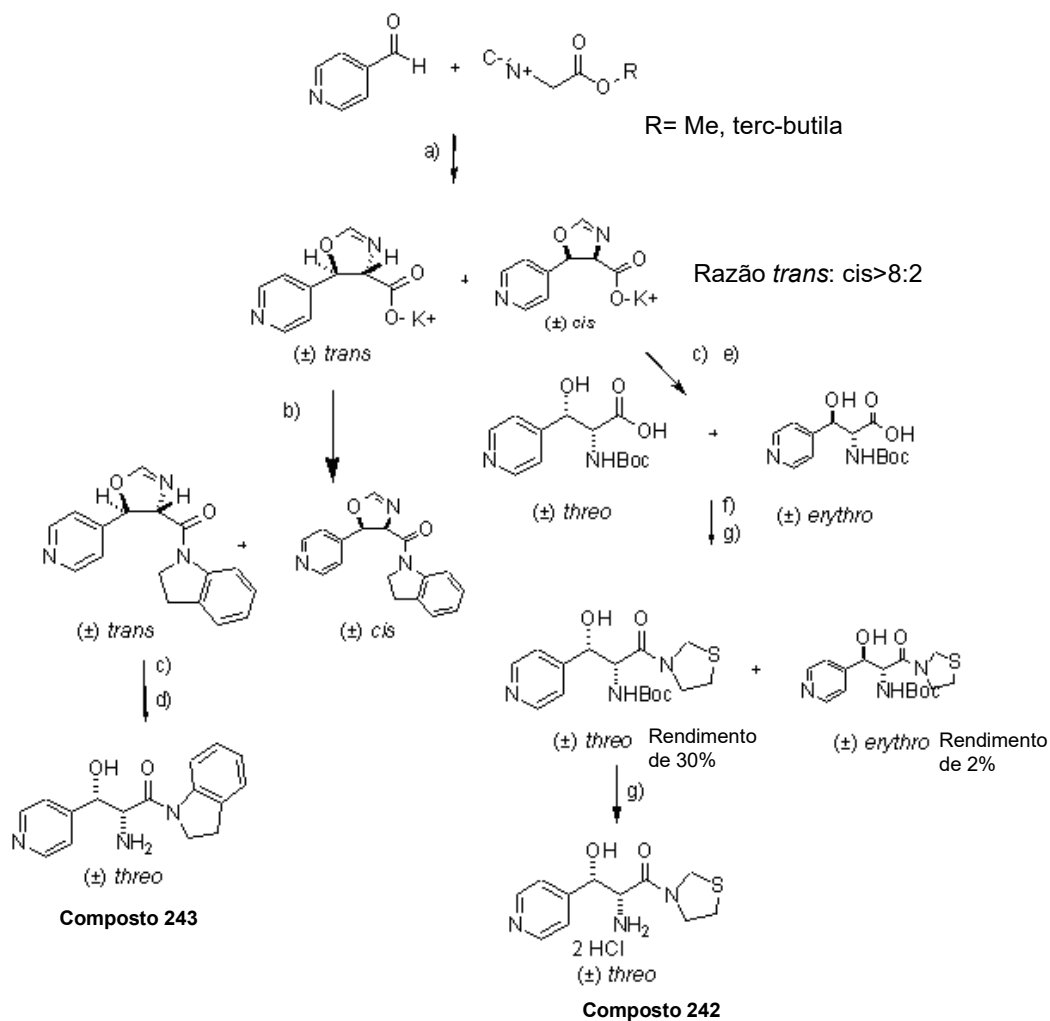


Esquema de Reação Geral 1

[0055] Deste modo, de acordo com o Esquema Geral 1, isocianoacetato de metila (ou etil isocianoacetato comercialmente disponível) é reagido com uma "amina" que inclui os grupos R_1 e R_2 para prover o derivado amida do ácido 2-isocianoacético mostrado no Esquema de Reação Geral 1. Exemplos típicos para as aminas usadas na reação são pirrolidina, piperidina, azetidina, morfolina, 2,5-diidro-1H-pirrol, dialquilaminas tal como dietilamina, pirrolidinas 3-flúor-, 3,3-diflúor- ou 3-hidróxi-substituídas. O derivado amida do ácido 2-isocianoacético é então reagido em metanol na presença de base (tal como KOH) com um "aldeído" que inclui o grupo R_{10} para prover uma *trans* "oxazolina" com alta diastereosseletividade (razões *trans:cis* geralmente >97:3) conforme mostrado no Esquema de Reação Geral 1. A *trans* oxazolina é então

tratada em metanol com um ácido forte, tal como HCl, para abrir o anel e prover os intermediários amida do ácido 3-hidróxi-2-amina-propiónico treo-3-substituído (com razões treo:eritro geralmente >97:3) conforme mostrado no Esquema de Reação Geral 1.

[0056] Os compostos da Fórmula 1 e/ou da Estrutura Geral 1, onde o grupo amina da fórmula NHR_1R_2 é um nucleófilo mais fraco, tal como indolina, tiomorfolina e similar, podem ser feitos conforme ilustrado no Esquema de Reação 2 para a síntese de compostos intermediários bicloridrato de (\pm)-treo-2-amina-3-hidróxi-1-(indolin-1-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Composto 243 e bicloridrato de (\pm)-treo-2-amina-3-hidróxi-1-(tiazolidin-3-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Composto 242.



a) KOH, MeOH; b) Indolina, EDCI, TEA, HOBT, CH₂Cl₂; c) HCl (1M) em MeOH; d) Cromatografia de Sílica-Gel.II HCl (0,1M) em i-PrOH e) BOC₂O, NaOH, Dioxana; f) Tiazolidina, EDCI, TEA, HOBT, CH₂Cl₂; g) Cromatografia de Sílica-Gel; g) HCl (1M) em MeOH.

Esquema de Reação

[0057] No Esquema de Reação 2, EDCI significa cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-etilcarbodiimida; HOBT significa 1-hidroxibenzotriazol; BOC₂O significa di-*t*-butil-dicarbonato e TEA significa trietilamina. Os compostos 242 e 243 podem ser reduzidos, conforme ilustrado no Esquema Sintético Geral A para prover compostos da invenção.

[0058] Uma outra através de sintética geral pode

seguir em termos gerais a síntese do Composto 1, Composto 2 e Composto 3, especificamente descrita em detalhes na seção experimental abaixo, modificada com tais modificações que à luz da presente invenção serão prontamente aparentes a uma pessoa versada na técnica.

[0059] Compostos isomericamente puros e/ou enantiomericamente puros e derivados adicionais dos intermediários amida do ácido 3-hidróxi-2-amina-propiónico 3-substituído ou das 1-hidróxi propilaminas substituídas da invenção são obtidos através de técnicas de separação e reações que, per se, são bem-conhecidas da química sintética. Algumas das técnicas de separação e reações típicas são geralmente descritas abaixo.

[0060] Separação de isômeros treo e eritro, quando ambos são formados nas reações levando aos compostos da invenção, pode ser tipicamente realizada através de métodos cromatográficos. A separação cromatográfica pode acontecer no nível dos compostos intermediários da amida do ácido 3-hidroxil-propiónico ou no nível dos compostos 1-hidroxil propil amina substituídos da invenção.

[0061] Os isômeros treo mais abundantemente formados podem ser também convertidos nos isômeros eritro através da oxidação para o nível cetona do grupo hidroxila na posição 3 da porção de ácido propanóico e subseqüentemente redução da cetona resultante para o nível hidroxila nos compostos amida do ácido 3-hidróxi-2-amina-propiónico 3-substituídos ou nos compostos da invenção.

[0062] Separação de misturas enantioméricas pode ser realizada em colunas Chiralpack que são bem-conhecidas na técnica.

[0063] A função amina na posição 2 da porção

propil amina é, falando de um modo geral, mais reativa com relação à acilação e carbamoilação do que o grupo hidroxila na posição 1. Deste modo, derivados acilados da função 2-amina podem ser preparados usando cloreto de acila tal como cloreto de acetila e cloreto de hexanoíla. Ou os grupos 1-hidróxi e 2-amina dos compostos da invenção podem ser acilados na mesma reação. Derivados carbamato da função 2-amina podem ser obtidos usando cloroformiatos, tal como benzilcloroformiato. Uma função butil carbamoíla terciária ou função benzil carbamoíla pode também servir como um grupo de proteção removível da função 2-amina.

[0064] Alquilação da função 2-amina pode ser realizada através da condensação do composto carregando o grupo 2-NH₂ com um aldeído para se obter um intermediário de base Schiff que pode ser reduzido, sem isolamento, para prover os compostos N-alquil, arilalquil ou heteroaril-alquila da invenção.

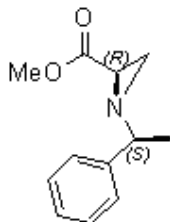
Descrição Detalhada da Síntese de Compostos Preferidos (Experimental)

Preparação de bicloridrato de D-treo-2-amina-3-morfolino-1-fenilpropan-1-ol Composto 4

1-((S)-1-feniletil)aziridino-2-carboxilato de (R)-metila EBE 06044B.

[0065] À solução de 2,3-dibromopropionato de metila (25 mL, 198 mmols) em tolueno a 5°C foi adicionada trietilamina (55 mL, 0,39 mmol) em tolueno (100 mL). Após agitar por 5 minutos (S)-(1)-feniletilamina (25 mL, 198 mmols) em tolueno (100 mL) foi adicionada em gotas. A suspensão foi refluxada por 3 horas e deixada esfriar, filtrada e os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida para dar um resíduo que foi purificado através de cromatografia de coluna (950 g de sílica-gel) com um

gradiente de 0-20% de EtOAc em cicloexano para dar 1-((S)-1-feniletil)aziridino-2-carboxilato de (S)-metila EBE 06044A como um óleo amarelo (17,31 g, 43% de rendimento) e 1-((S)-1-feniletil)aziridino-2-carboxilato de (R)-metila EBE 06044B como um óleo amarelo (15,14 g, 37% de rendimento).



EBE 06044B

[0066] PM: 205,3; Rendimento de EBE 06044B: 37%; Óleo Amarelo: EBE 06044A: 43%, Óleo Amarelo.

[0067] Rf: EBE 06044A = 0,5; Rf: EBE 06044B = 0,35 (EtOAc:cicloexano = 25:75).

[0068] $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ) EBE 06044A: 1,47 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH₃), 1,60 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz, CH), 2,13 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 2,21 (dd, 1H, $J = 3,2$ Hz, $J = 6,4$ Hz), 2,54 (q, 1H, $J = 6,6$ Hz), 3,75 (s, 3H, OCH₃) 7,23-7,40 (m, 5H, ArH).

[0069] $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ) EBE 06044B: 1,46 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH₃), 1,79 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, CH), 2,08 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz, $J = 6,6$ Hz), 2,34 (dd, 1H, $J = 3,1$ Hz, $J = 1,0$ Hz), 2,56 (q, 1H, $J = 6,6$ Hz), 3,67 (s, 3H, OCH₃), 7,24- 7,36 (m, 5H, ArH).

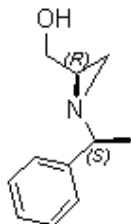
[0070] $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ) EBE 06044B: 23,5, 35,0, 36,9, 52,2, 69,8, 126,5, 127,2, 128,5, 143,6, 171,1.

[0071] HPLC: Método A, detecção a 254 nm, EBE 06044B TA = 6,11 min, área de pico 92,9%.

[0072] ((R)-1-((S)-1-Feniletil)aziridin-2-il)metanol EBE 06046.

[0073] Um frasco de fundo redondo de 250 mL foi

carregado com THF anidro (100 mL) e LiAlH_4 (2,77 g, 73,1 mmols). Enquanto a suspensão é agitada a 0°C , uma solução de 1-((S)-1-feniletil)aziridino-2-carboxilato de (S)-metila EBE 06044B (10,0 g, 48,7 mmols) em THF (50 mL) foi adicionada em gotas durante 20 minutos. O funil de gotejamento foi lavado com THF (2 x 3 mL) e deixado reagir 20 minutos a 0°C . Mantendo a mistura de reação a 0°C , uma solução de KOH (10%, 20 mL) foi adicionada em gotas por 20 minutos (cuidado a reação é exotérmica). A mistura foi agitada por 0,5 hora a 25°C e o precipitado branco removido através de filtração em uma almofada de celite que foi lavada com éter de dietila (30 mL). Os filtrados orgânicos combinados foram lavados com NaH_2PO_4 e a camada aquosa foi extraída com Et_2O (3 x 30 mL). A fase orgânica combinada foi seca com Na_2SO_4 e concentrada para dar ((R)-1-((S)-1-feniletil)aziridin-2-il)metanol EBE 06046 como um sólido branco (10,4 g, 90% de rendimento).



EBE 06046

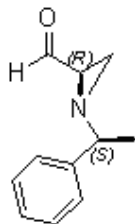
[0074] PM: 177,2; Rendimento: 90%; Sólido branco; Pf ($^\circ\text{C}$): 37,7.

[0075] $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,43 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH₃), 1,49 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz, CH), 1,65-1,71 (m, 1H, CH), 1,92 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, NCH), 2,26 (s, 1H, OH), 2,53 (q, 1H, $J = 6,6$ Hz, NCH), 3,32-3,37 (m, 1H, OCH₂), 3,56 (m, 1H, OCH₂), 7,23-7,35 (m, 5H, ArH).

[0076] $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 22,9, 31,4, 39,3, 62,5, 69,4, 126,6, 127,3, 128,6, 144,5.

[0077] (R)-1-((S)-1-Feniletil)aziridino-2-carbaldeído EBE 06048

[0078] Um frasco de fundo redondo de 250 mL, três gargalos, foi equipado com um termômetro de baixa temperatura e dois (2) funis de gotejamento de equalização. Um desses foi conectado a uma linha de nitrogênio e carregado com uma solução de ((R)-1-((S)-1-feniletil)aziridin-2-il)metanol EBE 06046 (7,0 g, 39,5 mmols) em CH₂Cl₂ (75 mL), o outro foi carregado com uma solução de DMSO (9,25 g, 118,5 mmols) em CH₂Cl₂ (11 mL). A uma solução de cloreto de oxalila (7,5 g, 59,3 mmols) em CH₂Cl₂ (90 mL) sob N₂ a -78°C, a solução de DMSO foi adicionada em gotas durante 20 minutos e agitada por 20 minutos. EB 06046 (7,0 g, 39,5 mmols) em CH₂Cl₂ (75 mL) foi adicionado em gotas durante 50 minutos, então o funil de gotejamento foi carregado com DIEA (42,6 mL, 237 mmols) em CH₂Cl₂ (10 mL) e a mistura de reação foi agitada por 30 minutos a -45°C. A solução de DIEA foi adicionada durante 5 minutos com a mistura de reação a -78°C e a reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente. A mistura de reação foi lavada com H₂O (3 x 50 mL), seca em MgSO₄, filtrada e evaporada. O produto bruto obtido foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica com um gradiente de 0-20% [v/v] de EtOAc em cicloexano para dar (R)-1-((S)-1-feniletil)aziridino-2-carbaldeído EBE 06048 como um óleo amarelo (5,59 g, 81% de rendimento).



EBE 06048

[0079] PM: 175,2; Rendimento: 81%; Óleo Amarelo.

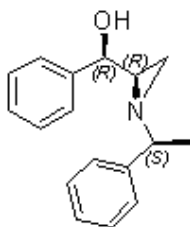
[0080] R7: EBE 06048: 0,3 (EtOAc:cicloexano = 20:80),

[0081] ^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,47 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH_3), 1,94 (d, 1H, $J = 6,7$ Hz, NCH_2), 2,08 (dt, $J = 2,9$ Hz, $J = 6,4$ Hz, NCH), 2,37 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz, NCH_2), 2,61 (q, 1H, $J = 6,6$ Hz, NCH), 7,20-7,38 (m, 5H, ArH), 8,92 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz).

[0082] ^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 22,7, 32,1, 43,2, 68,1, 125,5, 126,5, 127,6, 142,4, 198,7.

[0083] (R)-Fenil((R)-1-((S)-1-feniletíl)aziridin-2-il)metanol EBE06066.

[0084] A uma solução de bromobenzeno (4,93 g, 31,4 mmols) em THF 125 mL sob nitrogênio a -78°C foi adicionado t-BuLi (1,7M em pentano, 50 mL). A mistura foi agitada por 0,5 hora em temperatura ambiente. A mistura foi resfriada para -78° e uma solução de (R)-1-((S)-1-feniletíl)aziridino-2-carbaldeído EBE 06048 (2,5 g, 14,3 mmols) em THF (16,7 mmols) a -78°C foi adicionada em gotas. A mistura de reação foi tratada com H_2O (20 mL), a camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO_4 , filtradas e concentradas *in vacuo* para dar um resíduo que foi purificado através de cromatografia de coluna usando um gradiente de 0-20% [v/v] de EtOAc em cicloexano para dar (R)-fenil-((R)-1-((S)-1-feniletíl)aziridin-2-il)-metanol EBE 06066 (3,12 g, 86% de rendimento).



EBE 06066

[0085] PM: 253,3; Rendimento: 86%.

[0086] Rf = 0,3 (EtOA:cicloexano = 20:80).

[0087] ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,47 (d, 3H, J = 6,6 Hz, CH₃), 1,57 (d, 1H, J = 6,5 Hz, CH), 1,79 (dt, 1H, J = 3,5 Hz, J = 8,7 Hz, CH), 2,04 (d, 1H, J = 3,5 Hz, OCH), 2,35 (s amplo, 1H, OH), 2,53 (q, 1H, J = 6,5 Hz, CH), 4,23 (d, 1H, J = 5,7 Hz, OCH), 7,07-7,13 (m, 2H, ArH), 7,16-7,20 (m, 3H, ArH), 7,24- 7,34 (m, 5H, ArH).

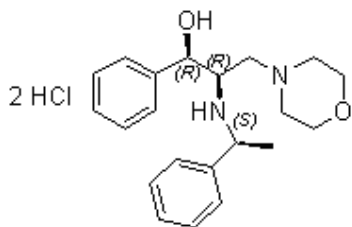
[0088] ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 22,4, 32,0, 44,6, 69,4, 74,1, 125,8 (2xC), 126,9 (2xC), 127,3, 127,6, 128,2 (2xC), 128,7 (2xC), 142,0, 144,2.

[0089] [α]_D²⁰ = -71,53 (c = 0,59, CHCl₃).

Bicloridrato de D-treo-2-((S)-1-feniletilamino)-3-morfolino-1-fenilpropan-1-ol Composto 5

[0090] A uma solução de (R)-fenil((R)-1-((S)-1-feniletil)aziridin-2-il)metanol EBE 06066 (1,5 g, 5,92 mmols) em CH₂CN (19 mL) em temperatura ambiente foi adicionado iodotrimetilsilano (3,55 g, 17,8 mmols). A solução foi agitada por 2 horas e morfolina (1,032 g, 11,84 mmols) foi adicionada. Após 2 horas em refluxo, a mistura de reação foi tratada com HCl (1M) para atingir pH = 1 e agitada por 10 minutos. Após uma adição lenta de NaHCO₃ para atingir pH = 9, o produto foi extraído com EtOAc, seco em Na₂SO₄, filtrado para dar após evaporação um óleo marrom bruto que foi purificado através de cromatografia de coluna usando um gradiente de 0-20% [v/v] de MeOH em EtOAc para dar D-treo-2-((S)-1-feniletilamino)-3-morfolino-1-fenilpropan-1-ol EBE 06068A (0,831 g, 42%) como um sólido marrom pálido. A uma solução de D-treo-2-((S)-1-feniletilamino)-3-morfolino-1-fenilpropan-1-ol EBE06068A (0,100 g, 0,294 mmol) em etanol (1 mL) foi adicionada uma solução de HCl (0,8 M, 0,816 mL) em EtOH. Evaporação dos voláteis deu

bicloridrato de D-treo-2-((S)-1-feniletilamino)-3-morfolino-1-fenilpropan-1-ol Composto 5 como um sólido branco (0,125 g, 100%).



Composto 5

[0091] PM: 412,37; Rendimento: 42%; Sólido branco; Pf (oC): 157,2 (dec).

[0092] Rf: 0,3 (MeOH:EtOAc = 20:80) EBE 06068 A,

[0093] ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,19 (t, 2H, J = 7,0 Hz, NCH₂), 1,71 (d, 3H, J = 6,8 Hz, CH₃), 3,45 (m, 2H, J = 7,1 Hz, NCH₂), 3,62 (q, 2H, J = 7,1 Hz, N-CH₂), 3,97 (t, 4H, J = 4,5 Hz, OCH₂), 4,06 (m, 1H, CH-N), 4,75 (q, 1H, J = 6,8 Hz, CH-N), 5,21 (d, 1H, J = 5,1 Hz, CH-O), 7,44-7,56 (m, 10H, ArH).

[0094] EM-ESI m/z (% Int. rel.): 341,1 ([MH]⁺, 20).

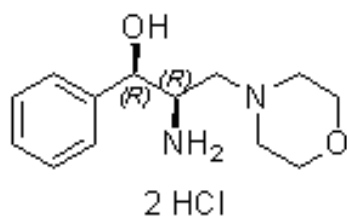
[0095] ¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,4, 54,5 (2xC), 55,5, 55,9, 60,0, 67,0 (2xC), 75,6, 126,3 (2xC), 126,5 (2xC), 127,0, 127,1, 128,1 (2xC), 128,5 (2xC), 142,2, 145,3.

[0096] HPLC: Método A, detecção a 254 nm, Composto 5 TA = 4,41 min, área de pico 99%.

Bicloridrato de treo-2-amino-3-morfolino-1-fenilpropan-1-ol Composto 4.

[0097] A uma solução de D-treo-2-((S)-1-feniletilamino)-3-morfolino-1-fenilpropan-1-ol EBE 06068A (0,400 g, 1,17 mmol) em MeOH (6 mL) em temperatura ambiente foi adicionado ácido acético (0,133 mL, 2,35 mmols). O recipiente de reação foi refluxado com

nitrogênio e Pd(OH)₂ (25% em peso, 0,150 g) foi adicionado. A atmosfera de nitrogênio foi trocada com hidrogênio usando três ciclos de adição de vácuo e hidrogênio usando um balão de hidrogênio. Após agitar por 16 horas sob hidrogênio a mistura de reação foi filtrada em celite para dar EBE 06070A o sal de acetato de (2R)-amina-3-morfolin-4-il-(1R)-fenil-propan-1-ol (0,279 g, 98% de rendimento). A uma solução de EBE 06070A o sal de acetato de (2R)-amina-3-morfolin-4-il-(1R)-fenil-propan-1-ol (0,100 g, 0,338 mmol) em etanol (1 mL) foi adicionada uma solução de HCl (0,8 M, 0,930 mL) em EtOH. Evaporação dos voláteis deu o bicloridrato de D-treo-2-amina-3-morfolino-1-fenilpropan-1-ol Composto 4 (0,104 g, 100% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. (Adaptado de Shin, S-H.; Han, E.Y.; Park, C.S.; Lee, W.K.; Ha, H.J., *Tetrahedron Asymmetry*, 2000, 11, 3293-3301).



Composto 4

[0098] PM: 309,23; Rendimento: 99%; Sólido Branco Amarelado; Pf (oC): 183,4.

[0099] ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 3,30-3,77 (m, 6H, CH₂N), 3,92-4,05 (m, 4H, CH₂O), 4,05-4,16 (m, 1H, CH), 4,85-4,98 (m, 1H, CH), 7,35-7,60 (m, 5H, ArH).

[00100] ¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 53,2, 58,3, 58,5 (2xC), 64,9 (2xC), 72,6, 128,0 (2xC), 130,2 (2xC), 140,3.

[00101] EM-ESI m/z (% int. rel.): 237,1 (100, [MH]⁺).

[00102] HPLC: Isocrático CH₃CN 10% em H₂O (pH 10, [NH₄OH] = 5 mM), detecção UV 254 nm, Composto 4 TA = 6,63

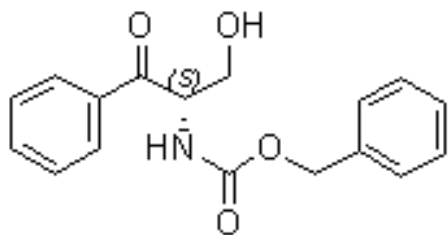
min, área de pico 97,3%.

[00103] $[\alpha]_{22D} = -10,7$ ($c = 1,00$, MeOH).

[00104] Preparação de Cloridrato L-treo-1-hidróxi-3-morfolino-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de benzila
Composto 1

(S)-3-hidróxi-1-oxo-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de benzila TTA 08010B.

[00105] A uma solução agitada de Z-L-Ser-OH (6,00 g, 25,08 mmols) em 32 mL de THF anidro a 0°C sob nitrogênio foi adicionado em gotas brometo de fenilmagnésio a 1M em THF (32 mL, 200 mmols). (O símbolo Z significa um grupo benzilcarbamoíla). A mistura foi agitada 15 horas em temperatura ambiente sob nitrogênio. Uma solução de HCl a 2M (100 mL) foi lentamente adicionada a 0°C e a mistura foi dividida entre acetato de etila (750 mL) e água ácida. A camada orgânica foi lavada com água (2 x 20 mL), bicarbonato de sódio aquoso 1N (2 x 20 mL), salmoura (2 x 20 mL) e seca em MgSO₄. Após remoção do acetato de etila através de evaporação a 30-35°C, o produto bruto (4,50 g, 60% de rendimento) foi cristalizado em uma mistura de acetato de etila:hexano = 25 mL:20 mL para dar (S)-3-hidróxi-1-oxo-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de benzila TTA 08010B como um sólido branco (1,40 g, 20% de rendimento).



TTA 08010B

[00106] PM: 299,32; Rendimento: 20%; Sólido branco; Pf (oC): 106,5.

[00107] Rf: 0,75 (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1).

[00108] ^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 2,78 (s, 1H, OH), 3,85-3,93 (m, 1H, CH_2O), 4,00-4,09 (m, 1H, CH_2O), 5,14 (s, 2H, Ar CH_2O), 5,40 (t, 1H, $J = 3,3$ Hz, CH), 6,17 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz, NH), 7,35 (s, 5H, ArH), 7,49 (t, 2H, $J = 7,60$ Hz, ArH), 7,62 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz, ArH), 8,99 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz, ArH).

[00109] ^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 58,3, 64,6, 67,3, 128,1, 128,3, 128,6, 128,7, 129,0, 134,1, 136,0, 156,6, 196,6.

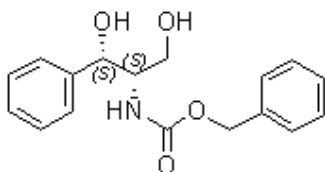
[00110] EM-ESI m/z (% Int. rel.): 300,1 ([MH]⁺, 5), 256,1 (100).

[00111] HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, TTA 08010B TA = 5,40 min, área de pico 98,5%,

[00112] $[\alpha]_{22\text{D}} = -5,8$ ($c = 1,00$, MeOH).

L-treo-1,3-diidróxi-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de benzila TTA 08012

[00113] A uma solução agitada de (S)-3-hidróxi-1-oxo-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de benzila TTA 08010B (1,40 g, 4,70 mmols) em 28 mL de THF anidro a -78°C sob nitrogênio foi adicionado lentamente em gotas DIBAL-H 1M em hexano (18,8 mL, 18,80 mmols). A mistura foi agitada 2 horas a -78°C então 1,5 hora em temperatura ambiente. Uma solução de HCl a 2M (35 mL) foi lentamente adicionada a -20°C e a mistura foi dividida entre acetato de etila (750 mL) e água ácida. A fase orgânica foi lavada com água (2x20 mL), salmoura (2x20 mL) e seca em MgSO_4 . Após remoção do acetato de etila através de evaporação a $30-35^\circ\text{C}$, o produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 98:2$ a $97:3$) para dar L-treo-1,3-diidróxi-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de benzila TTA 08012 como um sólido branco (1,10 g, 78% de rendimento).



TTA 08012

[00114] PM: 301,34; Rendimento: 78%; Sólido branco; Pf (°C): 102,5.

[00115] Rf: 0,30 (CH₂Cl₂:MeOH = 95/5).

[00116] ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 3,08 (t, 1H, J = 5,0 Hz, OH), 3,59 (d, 1H, J = 3,1 Hz, OH), 3,64-3,78 (m, 2H, CH₂O), 3,80-3,89 (m, 1H, CH), 4,95 (s, 2H, ArCH₂O), 5,57 (d, 1H, J = 8,3 Hz, NH), 7,17-7,38 (m, 10H, ArH).

[00117] ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 57,5, 63,6, 66,9, 73,8, 126,0, 127,8, 127,9, 128,1, 128,5, 128,6, 136,2, 141,0, 156,9.

[00118] EM-ESI m/z (% Int. rel.): 302,0 ([MH]⁺, 5); 132,0 (100).

[00119] HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, TTA 08012 TA = 5,00 min, área de pico 99,5%.

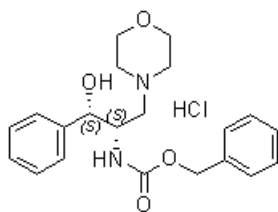
[00120] [α]_D²⁰ = +39,4 (c=1,00, MeOH).

Cloridrato *treo*-1-hidróxi-3-morfolino-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de benzila Composto 1.

[00121] A uma solução agitada de L-*treo*-1,3-diidróxi-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de benzila TTA 08012 (1,00 g, 3,30 mmols) em 13 mL de piridina a -10°C foi adicionado em gotas cloreto de metanossulfonila (0,27 mL, 3,50 mmols). A mistura foi agitada 6 horas a 20°C sob nitrogênio. Piridina foi removida através de evaporação a 30-35°C e o resíduo foi dividido entre acetato de etila (250 mL) e HCl a 0,1N (20 mL). A fase orgânica foi lavada com água (20 mL), salmoura (20 mL), seca em MgSO₄ e evaporada para dar após secagem L-*treo*-1-hidróxi-3-metanossulfonil-1-fenilpropan-2-ilcarbamato TTA 08014

(1,25 g, 65% de rendimento).

[00122] A uma solução agitada de L-treo-1-hidróxi-3-metanossulfonil-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de benzila bruto TTA 08014 (1,25 g, 3,30 mmols) em 6 mL de DMF em temperatura ambiente foi adicionada morfolina (1,2 mL, 13,20 mmols). A mistura foi agitada 15 horas a 50°C sob nitrogênio. DMF foi evaporado e o resíduo foi dividido entre acetato de etila (250 mL) e bicarbonato de sódio aquoso a 1N (20 mL). A fase orgânica foi lavada com água (20 mL), salmoura (20 mL) e seca em MgSO₄. Após evaporação o produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2 a 97:3) para dar L-treo-1-hidróxi-3-morfolino-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de benzila como um óleo (380 mg, 31% de rendimento). O sal de cloridrato foi obtido a partir de 100 mg da base livre em dietiléter a 0°C usando uma solução de HCl a 0,3M em dietiléter. O precipitado foi filtrado e seco para dar cloridrato de L-treo-1-hidróxi-3-morfolino-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de benzila Composto 1 como um sólido branco (70 mg, 65% de rendimento).



Composto 1

[00123] PM: 406,90; Rendimento: 20%; Sólido branco; Pf (oC): 144,5.

[00124] Rf: 0,40 (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5),

[00125] 1H-RMN (CD₃OD, δ): 3,14-3,77 (m, 6H, CH₂N), 3,70-4,07 (m, 4H, CH₂O), 4,30-4,33 (m, 1H, CH), 4,90-5,06 (m, 3H, CH, ArCH₂O), 7,20-7,43 (m, 1OH, ArH).

[00126] 13C-RMN (CD₃OD, δ): 51,2, 51,8, 53,2,

59,3, 63,2, 66,3, 72,5, 125,8, 127,2, 127,3, 127,5, 127,8, 127,9.

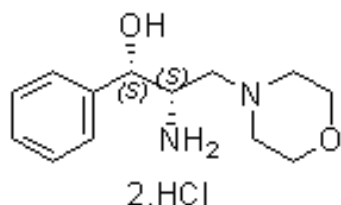
[00127] EM-ESI m/z (% Int. rel.): 371,0 ([MH]⁺, 100).

[00128] HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 1 TA = 4,40 min, área de pico 96,5%,

[00129] $[\alpha]_{22D} = +13,9$ (c = 1,00, MeOH).

Preparação de bicloridrato de *treo*-2-amina-3-morfolino-1-fenilpropan-1-ol Composto 2.

[00130] A uma solução agitada de L-*treo*-1-hidróxi-3-morfolino-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de benzila (Composto 1, 0,26 g, 0,70 mmol) em 20 mL de MeOH em temperatura ambiente foi adicionado Pd-C a 10% (140 mg). A mistura foi saturada com hidrogênio e agitada por 24 horas em temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogênio (balão). O catalisador de Pd-C a 10% foi removido através de filtração em celite e a solução foi evaporada. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 79:20:1 a 75:20:5) para dar L-*treo*-2-amina-3-morfolino-1-fenilpropan-1-ol como um óleo (100 mg, 60% de rendimento). O sal de cloridrato foi obtido de 83 mg da base livre em dietiléter a 0°C usando HCl a 0,3M em dietiléter. Após precipitação em dietiléter, filtração e secagem bicloridrato de L-*treo*-2-amina-3-morfolino-1-fenilpropan-1-ol Composto 2 foi obtido como um sólido branco (80 mg, 74% de rendimento).



Composto 2

[00131] PM: 309,23; Rendimento: 44%; Sólido

branco; Pf (oC): 166,4-170,9.

[00132] Rf: 0,20 (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1).

[00133] ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 3,30-3,77 (m, 6H, CH₂N), 3,92-4,05 (m, 4H, CH₂O), 4,05-4,16 (m, 1H, CH), 4,85-4,98 (m, 1H, CH), 7,35-7,60 (m, 5H, ArH).

[00134] ¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 53,1, 54,9, 58,5, 64,8, 72,6, 127,2, 128,0, 130,2, 140,3.

[00135] EM-ESI m/z (%Int. rel.): 237,0 ([MH]⁺, 100).

[00136] HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 2 TA = 0,90 min, área de pico 98,0%.

[00137] [α]_D²⁰ = +10,8 (c = 1,00, MeOH), base livre: [α]_D²⁰ = - 6,1 (c = 0,25, CHCl₃).

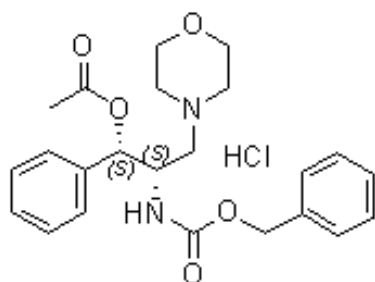
Preparação de cloridrato de L-treo-1-acetóxi-3-morfolino-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de benzila Composto 3.

Cloridrato L-treo-1-acetóxi-3-morfolino-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de benzila Composto 3.

[00138] A uma solução agitada de cloridrato de L-treo-1-hidróxi-3-morfolino-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de benzila (Composto 1, 0,510 g, 1,25 mmol) em 30 mL de CHCl₃ em temperatura ambiente foram adicionados lentamente trietilamina (700 µL, 5,00 mmols) e cloreto de acetila (145 µL, 2,00 mmols). A mistura foi agitada 10 horas em temperatura ambiente sob nitrogênio e dividida entre uma mistura de água gelada (20 mL) e CH₂Cl₂ (100 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (20 mL) e seca em MgSO₄. Após evaporação o produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (CH₂Cl₂:MeOH = 99,5:0,5 a 98:2) para dar L-treo-1-acetóxi-3-morfolino-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de benzila como um óleo (0,420 g, 81% de rendimento).

[00139] O sal de cloridrato foi obtido a partir de 45 mg da base livre em dietiléter a 0°C usando uma

solução de HCl a 0,3M em dietiléter. O precipitado foi filtrado e seco para dar cloridrato de L-treo-1-acetóxi-3-morfolino-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de benzila Composto 3 como um sólido branco (40 mg, 82% de rendimento).



Composto 3

[00140] PM: 448,94; Rendimento: 66%; Sólido branco; Pf (oC): 69,9.

[00141] Rf: 0,70 (CH₂Cl₂MeOH = 95:5).

[00142] ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 2,10 (s, 3H, CH₃), 3,14-3,44 (m, 4H, CH₂N), 3,70-4,00 (m, 4H, CH₂O), 4,51-4,53 (m, 1H, CH), 4,90-5,13 (m, 2H, ArCH₂O), 5,89 (d, 1H, CH), 7,28-7,48 (m, 10H, ArH).

[00143] ¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 20,8, 52,0, 52,6, 59,7, 64,6, 68,0, 76,5, 127,7, 129,0, 129,2, 129,5, 129,8, 137,9, 158,7, 171,3.

[00144] EM-ESI m/z (%Int. rel.): 413,0 ([MH]⁺, 100).

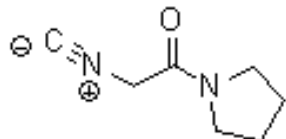
[00145] HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 3 TA = 4,70 min, área de pico 98,5%.

Preparação de decanoato de DL-treo-2-(Decanamido)-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propila Composto 10.

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

[00146] A isocianato de metila agitado e resfriado (0°C) (96% de grau técnico, 5,0 g, 47,8 mmols) foi lentamente adicionada em 0,75 hora pirrolidina (6,5 mL, 78 mmols). A mistura foi agitada por 1,5 hora com

resfriamento continuado e então concentrada. O óleo resultante foi co-evaporado duas vezes a partir de CH₂Cl₂:hexano para remover pirrolidina adicional. 2-Isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 foi obtida como um sólido amarelo (6,85 g, 98% de rendimento) e usada na etapa seguinte sem purificação adicional.



BLE 04098

[00147] PM: 138,17; Rendimento: 98%; sólido amarelo; Pf (oC) - 73,9.

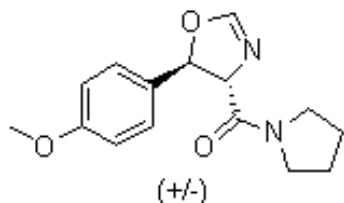
[00148] 1H-RMN (CDCl₃, δ): 1,81-2,08 (m, 4H, 2xCH₂), 3,35-3,45 (m, 2H, -NCH₂), 3,50-3,60 (m, 2H, -NCH₂), 4,23 (s, 2H, CH₂CO).

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

Trans-(4,5-Diidro-5-(4-metoxifenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona SLA 07074.

[00149] A uma solução agitada e resfriada (0°C) de hidróxido de potássio (0,37 g, 6,57 mmols) em metanol (30 mL) foi adicionada uma mistura de 4-metóxi-benzaldeído (0,88 mL, 7,23 mmols) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (1,0 g, 6,57 mmols). A solução foi agitada 4 horas com resfriamento continuado e então concentrada. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi combinada com extratos de acetato de etila adicionais, lavada com cloreto de sódio aquoso e seca em MgSO₄. Concentração deu um produto bruto como um sólido vítreo. Cromatografia instantânea em sílica-gel (acetato de etila) deu trans-(4,5-diidro-5-(4-metoxifeil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona SLA 07074 como um sólido amarelo pálido (1,2

g, 90,5%).



SLA 07074

[00150] PM: 274,32; Rendimento: 90,5%; sólido amarelo pálido; Pf (oC): 91,2.

[00151] Rf: 0,30 (EtOAc).

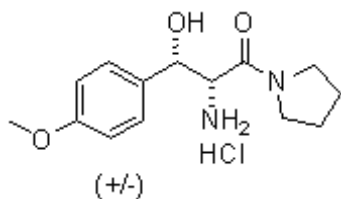
[00152] ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,75-2,08 (m, 4H, 2xCH₂), 3,40-3,58 (m, 3H, CH₂N), 3,52 (s, 3H, CH₃O), 3,88-3,98 (m, 1H, CH₂N), 4,59 (dd, 1H, J = 7,6 Hz, J = 2,2 Hz, CH-N), 6,06 (d, 1H, J = 7,6 Hz, CH-O), 6,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz, ArH), 7,01 (d, 1H, J = 2,2 Hz, CH=N), 7,25 (d, 2H, J = 8,7 Hz, ArH).

[00153] EM-ESI m/z (%Int. rel.): 275,1 ([MH]⁺, 10), 247,1 (100).

[00154] HPLC: Método A, detecção UV 280 nm, SLA 07074 TA = 5,2 min, área de pico 92%.

Cloridrato de DL-treo-2-amina-3-hidróxi-3-(4-metoxifenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona SLA 07078.

[00155] A uma solução agitada de trans-(4,5-diidro-5-(4-metoxifenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona SLA 07074 (1,61 g, 5,93 mmols) em metanol (13 mL) foi adicionado ácido clorídrico (1 mL). Após aquecer a 50°C por 3 horas a mistura de reação foi concentrada e o óleo amarelo resultante foi co-evaporado duas vezes com acetato de etila antes da solidificação. Trituração (acetato de etila) e secagem deram cloridrato de DL-treo-2-amina-3-hidróxi-3-(4-metoxifenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona SLA 07078 como um sólido branco (1,64 g, 93%).



SLA 07078

[00156] PM: 300,78; Rendimento: 93%; sólido branco; Pf (oC): 177,0.

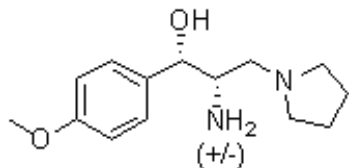
[00157] ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,32-1,50 (m, 1H, CH₂), 1,50-1,88 (m, 3H, CH₂), 2,15-2,28 (m, 1H, CH₂N), 3,15-3,42 (m, 4H, 2xCH₂N), 3,79 (s, 3H, CH₃O), 4,06 (d, 1H, J = 9,2 Hz, CH-N), 4,78 (d, 1H, J = 9,2 Hz, CHO), 6,94 (d, 2H, J = 8,5 Hz, ArH), 7,34 (d, 2H, J = 8,5 Hz, ArH).

[00158] ¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,8, 26,6, 47,2, 47,6, 55,9, 59,6, 73,9, 115,0 (2xC), 128,9 (2xC), 132,5, 161,7, 166,4.

DL-treo-2-Amina-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol Composto 9.

[00159] A uma suspensão agitada de DL-treo-[5-(4-metóxi-fenil)-4,5-diidro-oxazol-4-il]-pirrolidin-1-il-metanona SLA 07078 (1,61 g, 5,35 mmols) em tetraidrofurano (200 mL) sob atmosfera de nitrogênio foi lentamente adicionado, em duas porções, hidreto de alumínio lítio (1,22 g, 32,12 mmols) a 0°C. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas e então extinguida através da adição em gotas, lenta, de água (50 mL). A suspensão branca foi então concentrada para remover THF e retomada em uma mistura de 300 mL de CH₂Cl₂ e ácido clorídrico aquoso a 1N (50 ml). A camada aquosa foi basificada para pH = 10-11 através da adição lenta de hidróxido de lítio aquoso a 1N. A camada orgânica foi removida, combinada com mais extratos de CH₂Cl₂ (4 x 200 mL) e seca em MgSO₄, filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado através de

cromatografia de coluna em sílica (CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ = 94:05:01). Após evaporação e secagem, DL-treo-2-amina-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol Composto 9 foi obtido (0,62 g, 46%) como um sólido amarelo pálido.



Composto 9

[00160] PM: 250,34; Rendimento: 46%; Óleo Amarelo Pálido; Pf (oC): 77,7.

[00161] Rf: 0,35 (CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ = 94:05:01).

[00162] ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,65-1,87 (s, 4H, 2xCH₂), 2,40-2,90 (m, 9H, CH₂N, NH₂ & OH), 3,11-3,17 (m, 1H, CH₂N), 3,81 (s, 3H, CH₃O), 4,61 (d, 1H, J = 3,8 Hz, CH-O), 7,89 (d, 2H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,26 (d, 2H, J = 8,5 Hz, ArH).

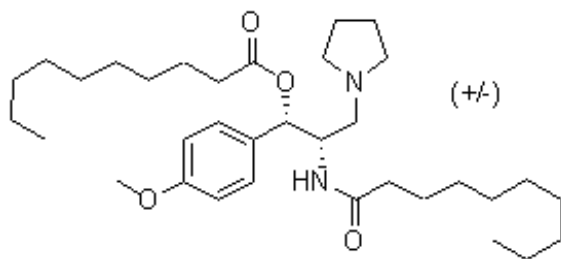
[00163] ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 23,6 (2xC), 54,5, 54,7 (2xC), 55,3, 60,1, 75,9, 113,6, 127,4, 134,4, 158,8.

[00164] EM-ESI m/z (% Int. rel.): 251,1 ([MH]⁺, 100).

Decanoato de DL-treo-2-(Decanamido)-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propila Composto 10.

[00165] A uma solução agitada de DL-treo-2-amina-1-(4-metóxi-fenil)-3-pirrolidin-1-ilpropan-1-ol Composto 9 (0,15 g, 0,60 mmol) em diclorometano (10 mL) foram adicionados N-hidroxissuccinimida (0,07 g, 0,60 mmol), trietilamina (0,10 mL, 0,63 mmol) e cloreto de decanoíla (112 µL, 0,54 mmol) sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 22 horas e dividida entre cloreto de metileno e hidróxido de sódio aquoso a 1N. A camada orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica

(CH₂Cl₂:MeOH = 95:05). *Dl-treo*-2-(Decanamido)-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propil decanoato Composto 10 foi obtido como um óleo branco (0,104 g, 31%).



Composto 10

[00166] PM: 558,84; Rendimento: 40%; Óleo Branco

[00167] Rf: 0,35 (CH₂Cl₂:MeOH = 95:05).

[00168] ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 0,88 (t, 6H, J = 0,7 Hz, 2xCH₃), 1,26 (s, 14H, 7xCH₂), 1,57-1,59 (m, 4H, 2xCH₂), 1,80 (m, 4H, 2xCH₂), 2,10-2,50 (m, 5H, CH₂), 2,65-2,76 (m, 5H, CH₂), 3,79 (s, 3H, CH₃O), 4,54 (m, 1H, CH-N), 5,89 (d, 1H, J = 6,2 Hz, CH-O), 6,16 (d amplo, 1H, J = 8,8 Hz, NH), 6,85 (d, 2H, J = 8,7 Hz, ArH), 7,24 (d, 2H, J = 8,7 Hz, ArH).

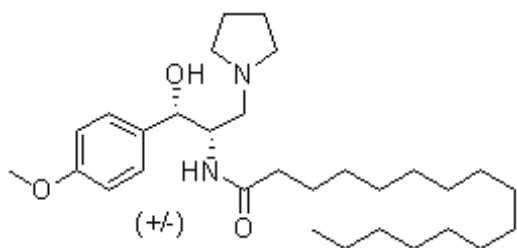
[00169] EM-ESI m/z (% Int. rel.): 559,5 ([MH]⁺, 100).

[00170] HPLC: Método A, detecção UV 280 nm, Composto 10 TA = 6,99 min, área de pico 96,4%.

N-(DL-treo-1-Hidróxi-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)palmitamida ou DL-treo-4-MeO-P4 Composto 11.

[00171] A uma solução agitada de *Dl-treo*-2-amina-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol Composto 9 (0,15 g, 0,60 mmol) em diclorometano (10 mL) foram sucessivamente adicionados N-hidroxissuccinimida (0,07 g, 0,60 mmol), trietilamina (0,100 mL, 0,63 mmol) e cloreto de palmitoíla (0,15 g, 0,54 mmol) sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas e dividida entre

cloreto de metileno e hidróxido de sódio aquoso a 1N. A camada orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (CH₂Cl₂:MeOH = 95:05). N-(DL-treo-1-Hidróxi-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)palmitamida Composto 11 foi obtida como um sólido branco (0,117 g, 40%).



Composto 11

[00172] PM: 488,75; Rendimento: 40%; Sólido branco; Pf (oC): 82,3.

[00173] Rf: 0,35 (CH₂Cl₂:MeOH = 95:05).

[00174] ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 0,88 (t, 3H, J = 7,0 Hz, CH₃), 1,22-1,33 (m, 16H, 8xCH₂), 1,47-1,54 (m, 2H, CH₂), 1,81 (m, 4H, 2xCH₂), 2,09 (t, 2H, J = 7,0 Hz, COCH₂), 2,60-2,80 (m, 4H, 2xCH₂), 2,84 (d, 2H, J = 5,1 Hz, CH₂), 3,80 (s, 3H, CH₃O), 4,23 (m, 1H, CH-N), 5,00 (d, 1H, J = 2,2 Hz, CH-O), 5,90 (d, 1H, J = 7,4 Hz, NH), 6,87 (d, 2H, J = 8,7 Hz, ArH), 7,24 (d, 2H, J = 8,7 Hz, ArH).

[00175] ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 14,1, 22,7, 23,6, 25,6, 29,1, 29,3, 29,4, 29,5, 29,7, 29,7, 31,9, 36,8, 52,3, 55,2, 57,8, 75,4, 113,7 (2xC), 127,0 (2xC), 133,1, 158,9, 173,6.

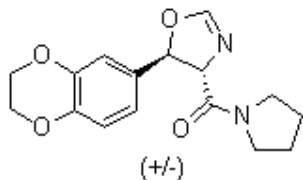
[00176] EM-ESI m/z (Int. rel.): 489,2 ([MH]⁺ 100).

[00177] HPLC: Método A, detecção UV 280 nm, Composto 11 TA = 6,55 min., área de pico 96,4%.

DL-treo-2-Amina-1-(2,3-diidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol Composto 6.

trans- (4,5-Diidro-5-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)oxazol-4-il) (pirrolidin-1-il)metanona BLE 04100.

[00178] A uma solução agitada e resfriada (0°C) de hidróxido de potássio (0,43 mg, 7,60 mmols) em MeOH (6,5 mL) foram adicionados sucessivamente 1,4-benzodioxan-6-carboxaldeído (1,31 g, 7,96 mmols) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (1,0 g, 6,57 mmols). A solução foi agitada 3 horas a 0°C e então concentrada. O resíduo foi dividido entre EtOAc (100 mL) e água. A camada orgânica foi combinada com 2 extratos de EtOAc adicionais (2 x 100 mL), lavada com salmoura, seca em MgSO₄, filtrada e evaporada. Concentração deu um produto bruto que foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (EtOAc) para dar, após evaporação e secagem, *trans*-4,5-diidro-5-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)oxazol-4-il) (pirrolidin-1-il)metanona BLE 04100 como um óleo incolor (1,76 g, 89% de rendimento).



BLE 04100

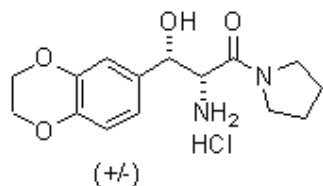
[00179] PM: 440,49; Rendimento: 89%; óleo incolor.

[00180] ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,75-2,10 (m, 4H, 2xCH₂), 3,40-3,59 (m, 6H, 3xCH₂N), 3,85-4,00 (m, 1H, CHN), 4,26 (s, 4H, CH₂O), 4,59 (dd, 1H, *J* = 7,5 Hz, *J* = 2,2 Hz, CH-N), 6,00 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz, CH-O), 6,75-6,90 (m, 3H, ArH), 7,00 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, CH=N).

Cloridrato de DL-treo-2-amina-3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)-propan-1-ona composto 12.

[00181] A uma solução agitada de *trans*-4,5-diidro-

5-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04100 (1,74 g, 5,77 mmols) em metanol (15 mL) foi adicionado ácido clorídrico (1 mL). Após aquecer a 50°C por 3 horas a mistura de reação foi concentrada e o óleo amarelo resultante foi co-evaporado duas vezes com acetato de etila antes da solidificação. Trituração (acetato de etila) e secagem deram cloridrato de DL-*treo*-2-amina-3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 12 como um sólido branco (1,85 g, 95%).



Composto 12

[00182] PM: 328,79; Rendimento: 95,0%; Sólido branco; Pf (oC): 176,2.

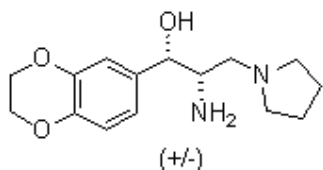
[00183] ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,42-1,58 (m, 1H, CH₂), 1,58-1,70 (m, 1H, CH₂), 1,70-1,88 (m, 2H, CH₂), 3,20-3,45 (m, 4H, N-CH₂), 4,06 (d, 1H, J = 9,1 Hz, CH-N), 4,25 (s, 2H, CH₂), 4,75 (d, 1H, J = 9,2 Hz, CH-O), 4,89 (s, 2H, CH₂), 6,82-6,95 (m, 3H, ArH).

[00184] ¹³C-RMN (CD₃OD₅ δ): 24,9, 26,7, 47,3, 47,6, 59,5, 65,7, 73,6, 116,4, 118,3, 120,3, 133,7, 145,1, 145,6, 166,4.

DL-*treo*-2-Amina-1-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol Composto 6.

[00185] A uma suspensão agitada de *trans*-(4,5-diidro-5-(4-metoxifenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona SLA 07080 (1,79 g, 5,44 mmols) em THF (220 mL) foi lentamente adicionado a 0°C, em duas porções, LiAlH₄ (1,28 g, 33,7 mmols). A mistura foi agitada em

temperatura ambiente por 3,5 horas e extinguida através da adição lenta de água a 0°C (350 mL). A suspensão branca foi concentrada para remover THF e retomada em uma mistura de CH₂Cl₂ (300 mL) e HCl aquoso a 1N (50 mL). A camada aquosa foi basificada para pH = 10-11 através da adição lenta de NaOH aquoso a 1N. A camada orgânica foi removida; mais dois extratos foram combinados e secos em MgSO₄, filtrados e evaporados. A concentração deu um produto bruto como um óleo amarelo. Este material foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 20% = 94:5:1) para dar DL-*treo*-2-amina-1-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol Composto 6 (0,705 g, 46,5% de rendimento) como uma goma quase incolor.



Composto 6

[00186] PM: 278,35; Rendimento: 46,5%; Goma Incolor.

[00187] Rf: 0,20 (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 20% = 94:5:1).

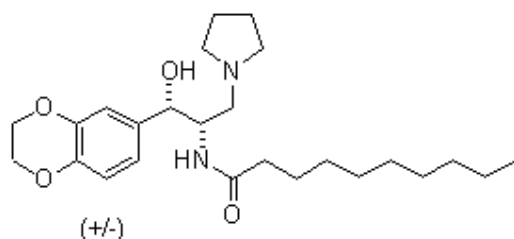
[00188] ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,70-1,85 (m, 4H, 2xCH₂), 2,40-2,70 (m, 6H, 3xCH₂N-), 3,05-3,15 (m, 1H, CH-N), 4,25 (s, 4H, CH₂O), 4,55 (d, 1H, J = 2,2 Hz, CH-O), 5,30 (s, 1H, -OH), 6,75-6,90 (m, 3H, ArH).

N-(DL-*treo*-1-(2,3-Diidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-hidróxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)decanamida

Composto 7.

[00189] A uma solução agitada de DL-*treo*-2-amina-1-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol BLE 04104 (0,186 g, 0,67 mmols) em 10 mL de CH₂Cl₂ foram adicionados, em ordem, N-hidroxissuccinimida (0,081 g, 0,70 mmol) em 2 mL de

CH₂Cl₂, trietilamina (112 µL, 0,80 mmol) e cloreto de decanoíla (125 µL, 0,60 mmol). A mistura foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente e então dividida entre CH₂Cl₂ e hidróxido de sódio aquoso a 1N. A camada orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada e evaporada e o resíduo obtido foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5). Um sólido branco N-(DL-treo-1-(2,3-diidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-hidróxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)palmitamida Composto 7 foi obtido (126 mg, 43,5% de rendimento).



Composto 7

[00190] PM: 516,76; Rendimento: 43,5%; Sólido branco; Pf (oC): 84,6.

[00191] Rf: 0,40 (MeOH:CH₂Cl₂ = 10:90).

[00192] ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 0,88 (t, 3H, J = 6,7 Hz, CH₃), 1,12-1,39 (m, 12 H), 1,40-1,60 (m, 2H, CH₂), 1,72-1,90 (m, 4H, 2xCH₂), 2,10 (t, 2H, J = 6,7 Hz, CH₂), 2,55-2,90 (m, 6H), 4,13-4,30 (m, 1H, CH-N), 4,24 (s, 4H, CH₂N), 4,91 (d, 1H, J = 3,3 Hz, CH-O), 5,90 (d, 1H, J = 7,4 Hz, NH), 6,75-6,88 (m, 3H, ArH), OH não visto.

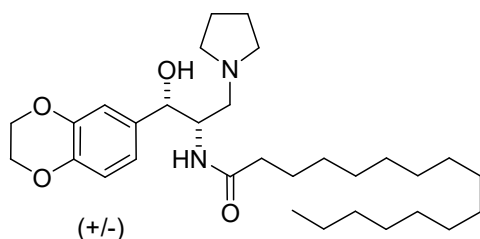
[00193] ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 14,1, 22,7, 23,6 (2xC), 25,6, 29,1, 29,3, 31,9, 36,8, 52,3, 55,1 (2xC), 57,7, 64,3 (2xC), 75,2, 77,2, 115,0, 117,0, 118,9, 134,4, 142,8, 143,4, 173,5, 174,8.

[00194] EM-ESI m/z (%Int. rel.): 433,1 ([MH]⁺, 100).

[00195] HPLC: Método A, detecção UV 280 nm, Composto 7, TA = 5,2 min, área de pico 96,2%.

N-(DL-treo-1-(2,3-Diidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-hidróxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)palmitamida
Composto 8.

[00196] A uma solução agitada de DL-treo-2-amina-1-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol BLE 04014 (0,158 g, 0,57 mmol) em 10 mL de CH₂Cl₂ foram adicionados, em ordem, N-hidroxissuccinimida (0,068 g, 0,59 mmols) em 2 ml de CH₂Cl₂, trietilamina (95 µL, 0,68 mmol) e cloreto de palmitoíla (155 µL, 0,511 mmol) em 3 mL de CH₂Cl₂. A mistura foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente e então dividida entre CH₂Cl₂ e hidróxido de sódio aquoso a 1N. A camada orgânica foi purificada através de cromatografia de coluna em sílica usando como eluente CH₂Cl₂:MeOH = 95:5. Um sólido branco N-(DL-treo-1-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-hidróxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)palmitamida Composto 8 foi obtido (148 mg, 50,4% de rendimento).



Composto 8

[00197] PM: 516,7; Rendimento: 50,4%; Sólido branco; Pf (oC): 66,4.

[00198] Rf: 0,50 (MeOH:CH₂Cl₂ = 10:90).

[00199] ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 0,88 (t, 3H, J = 6,7 Hz, CH₃), 1,15-1,35 (m, 24 H), 1,45-1,58 (m, 2H, CH₂), 1,75-1,90 (m, 4H, 2xCH₂), 2,10 (t, 2H, J = 7,4 Hz, CH₂), 2,61 (s, 1H, OH), 2,52-2,72 (m, 4H), 2,72-2,92 (m, 2H), 4,15-4,22 (m, 1H, CH-N), 4,24 (s, 4H, CH₂N), 4,92 (d, 1H, J = 3,3 Hz, CH-O), 6,08 (d, 1H, J = 7,4 Hz, NH), 6,75-6,90 (m, 3H, ArH).

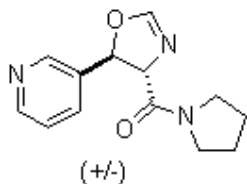
[00200] EM-ESI m/z (% Int. rel.): 517,2 ([MH]⁺, 100).

[00201] HPLC: Método A, detecção UV 280 nm, Composto 8, TA = 6,60 min, área de pico 97,2%.

Preparação de DL-treo-2-amina-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol Composto 46.

trans-(4,5-Diidro-5-(piridin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 0411B.

[00202] Um método geral D para formação de oxazolinas é ilustrado pela preparação de BLE 0411B: a uma solução agitada e resfriada (0°C) de hidróxido de potássio (0,55 g, 9,80 mmols) em metanol (10 mL) foi adicionada uma mistura de 3-piridino carboxaldeído (1,03 mL, 10,84 mmols) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (1,50 g, 10,86 mmols). A solução foi agitada 3 horas a 0°C e então concentrada. O resíduo foi dividido entre acetato de etila (100 mL) e água. A camada orgânica foi combinada com dois extratos de acetato de etila adicionais (2 x 100 mL), lavada com cloreto de sódio aquoso e seca em MgSO₄, filtrada e evaporada. A concentração deu um produto bruto que foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2) para dar *trans*-(4,5-diidro-5-(piridin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 0411B (0,95 g, 39%) como um sólido pálido amarelo pálido.



BLE 04110B

[00203] PM: 245,28; Rendimento: 39%; Sólido Amarelo Pálido; Pf (°C): 107,0.

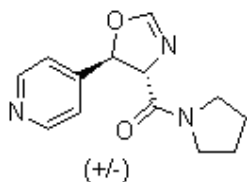
[00204] ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,78-2,10 (m, 4H,

2XCH₂), 3,40-3,61 (m, 3H, CH₂N), 3,90-4,04 (m, 1H, CH₂N), 4,59 (dd, 1H, $J = 7,7$ Hz, $J = 2,2$ Hz, CH-N), 6,21 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, CH-O), 7,04 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, O-CH=N), 7,33 (m, 1H, ArH), 7,64 (m, 1H, ArH), 8,59 (d, 2H, $J = 2,8$ Hz, ArH).

[00205] ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,2, 26,0, 46,4, 46,6, 75,7, 79,3, 123,7, 133,5, 135,3, 147,6, 149,9, 155,2, 166,2.

trans-(4,5-Diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona Composto 19.

[00206] O Composto 19 foi preparado de acordo com o Método D usando piridino-4-carbaldeído (1,88 mL, 19,76 mmols), KOH (1,01 g, 18,00 mmols) em metanol (18 mL) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (2,73 g, 19,76 mmols). O resíduo foi dividido entre acetato de etila (200 mL) e água (150 mL). A camada orgânica foi combinada com extratos de acetato de etila adicionais (2 x 150 mL), lavada com cloreto de sódio aquoso (2 x 150 mL) e seca em MgSO₄, filtrada e evaporada. *trans*-(4,5-Diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)pirrolidin-1-il)metanona Composto 19 foi obtido como um sólido branco (4,32 g, 98% de rendimento).



Composto 19

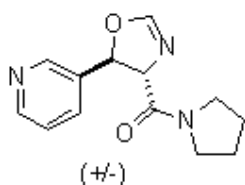
[00207] PM: 245,28; Rendimento: 98%; Sólido branco; Pf (°C) = 69,2.

[00208] R_f: 0,65 (MeOH:CH₂Cl₂ = 10:90).

[00209] ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,78-2,06 (m, 4H, 2xCH₂), 3,44-3,60 (m, 3H, CH₂N), 3,90-4,01 (m, 1H, CH₂N), 4,52 (dd, 1H, $J = 7,9$ Hz, $J = 2,2$ Hz, CH-N), 6,19 (d, $J =$

7,9 Hz, 1H, CH-O), 7,03 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, N=CH-O), 7,24 (dd, 2H, $J = 4,5$ Hz, $J = 1,5$ Hz, ArH), 8,61 (dd, 2H, $J = 4,5$ Hz, $J = 1,5$ Hz, ArH).

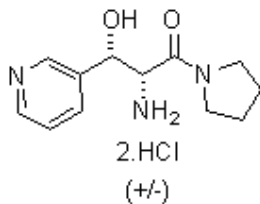
[00210] Um método geral para a hidrólise ácida de oxazolininas (Método E) é ilustrado na preparação do Composto 20 que é uma amida do ácido propiônico substituída e é feito do intermediário oxazolina BLE 0411B que pode ser preparado de acordo com o Esquema Sintético Geral 1.



BLE 0411B

Bicloridrato de DL-treo-2-amina-3-hidróxi-3-(piridin-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 20.

[00211] A uma solução de *trans*-(4,5-diidro-5-(piridin-3-il)oxazol-4-il)pirrolidin-1-il)metanona BLE 04110B (0,932 g, 3,80 mmols) em metanol (10 mL) foi adicionado ácido clorídrico 37% (1,2 mL). Após aquecimento (50°C) da mistura por 2,25 horas a mistura de reação foi concentrada e o produto bruto foi co-evaporado duas vezes com acetato de etila. Após trituração com acetato de etila, filtragem e secagem bicloridrato de DL-treo-2-amina-3-hidróxi-3-(piridin-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 20 foi obtido como um sólido branco (1,10 g, 94% de rendimento).



Composto 20

[00212] PM: 308,2; Rendimento: 94%; Sólido branco;

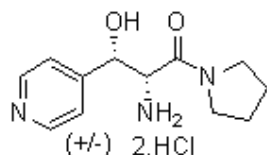
Pf (°C): 123,4.

[00213] ^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,65-2,00 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,82-3,11 (m, 1H, - CH_2N), 3,30-3,57 (m, 2H, CH_2N), 3,57-3,77 (m, 1H, CH_2N), 4,54 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, CH-N), 5,38 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, CH-O), 8,15 (dd, 1H, $J = 7,6$ Hz, $J = 5,0$ Hz, ArH), 8,68 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, ArH), 8,89 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, ArH), 8,96 (s, 1H, ArH).

[00214] ^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,9, 26,9, 47,7, 48,2, 58,1, 69,6, 128,7, 141,5, 141,6, 143,1, 146,5, 165,4.

Bicloridrato de DL-treo-2-Amina-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 22.

[00215] O composto 22 foi preparado seguindo o método E com *trans*-(4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona Composto 19 (0,750 g, 3,07 mmols); ácido clorídrico 37% (1,0 mL) e metanol (10 mL). Após 3,0 horas a 50°C e desenvolvimento bicloridrato de DL-treo-2-amina-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 22 foi obtido como um sólido branco (0,935 g, 99%).



Composto 22

[00216] PM: 308,28; Rendimento: 99%; Sólido branco; Pf (°C): 117,0.

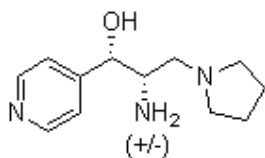
[00217] ^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,75-2,03 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,93-3,08 (m, 1H, CHN), 3,32-3,75 (m, 3H, $2\times\text{CH}_2$), 4,54 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz, CH-N), 5,40 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz, CH-O), 8,21 (d, 2H, $J = 5,8$ Hz, ArH), 8,94 (d, 2H, $J = 5,8$ Hz, ArH).

[00218] EM-ESI m/z (% Int. rel.): 236,1 ($[\text{MH}]^+$, 17), 219 (25), 148 (100).

[00219] HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 22 TA = 0,8 min, área de pico 96,3%.

DL-treo-2-Amina-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol Composto 46.

[00220] A uma suspensão agitada de cloridrato de DL-treo-2-amina-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 22 (0,86 g, 2,80 mmols) em tetraidrofurano (108 mL) sob atmosfera de nitrogênio foi lentamente adicionado, em duas porções, hidreto de alumínio lítio (0,64 g, 16,82 mmols) a 0°C. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 20 horas e extinguida através da adição em gotas, lenta de hidróxido de sódio aquoso a 2N (8,4 mL, 6 eq.). O precipitado amarelo foi filtrado. A camada orgânica foi lavada com água (80 mL) e a camada orgânica foi removida e combinada com extratos de acetato de etila adicionais (4 x 200 mL) e seca em MgSO₄, filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ = 94:05:01). Após evaporação e secagem DL-treo-2-amina-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol Composto 46 foi obtido (0,075 g, 12%) como um sólido amarelo pálido.



Composto 46

[00221] PM: 221,30; Rendimento: 12%; Sólido Amarelo Pálido.

[00222] R_f: 0,35 (CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ = 90:08:02).

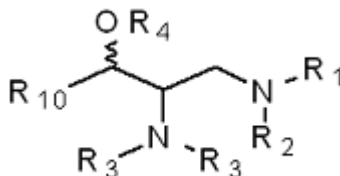
[00223] ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,60-1,80 (m, 4H, 2xCH₂), 2,30-2,80 (m, 6H, 3XCH₂N), 3,14-3,19 (m, 1H, CH-NH₂), 4,68 (d, 1H, J = 3,0 Hz, CH-O), 7,30 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH), 8,55 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH).

[00224] ^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 23,5 (2xC), 54,1, 54,7 (2xC), 60,1, 74,5, 121,4 (2xC), 149,5 (2xC), 152,1,

[00225] EM-ESI m/z (Int. rel.): 222,1 ($[\text{MH}]^+$ 100), 205,0 (80), 189,0 (45), 151,0 (70), 134,0 (42), 121,9 (100), 107,9 (40).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **caracterizado por** ser representado pela seguinte fórmula 1 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo:



em que:

R₁ e R₂ junto com o N ao qual estão ligados formam um anel morfolino, pirrolidina ou benzoimidazol;

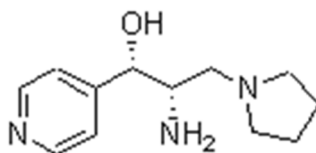
R₃ é H, COO(CH₂)₁₋₄-Fenila, CO-C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ alquila-fenila;

R₄ é H ou CO-C₁₋₁₀ alquila;

as linhas onduladas representam ligações conectadas a carbonos tendo configuração R ou S, e

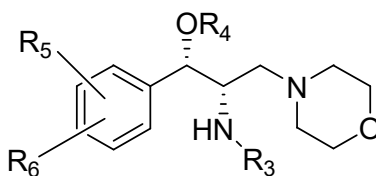
R₁₀ é fenila, piridina ou um anel 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina, opcionalmente substituídos com H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** apresentar a seguinte fórmula:



DL-threo

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** apresentar a seguinte fórmula:



DL-threo

em que:

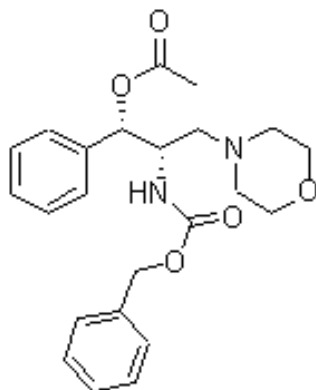
R₃ é COO(CH₂)₁₋₄-Fenila, CO-C₁₋₁₀ alquila,

R₄ é CO-C₁₋₁₀ alquila, e

R₅ e R₆ são independentemente selecionados de H, C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ alcóxi,

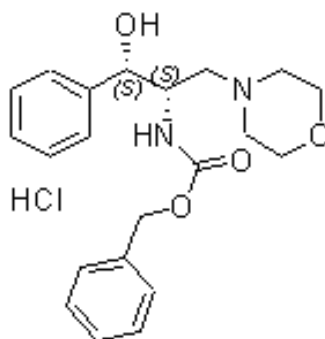
ou qualquer outro sal farmacologicamente aceitável do dito composto.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** apresentar a seguinte fórmula:



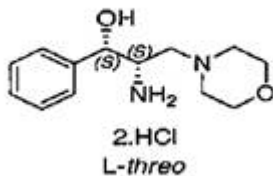
HCl L-threo

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** apresentar a seguinte fórmula:



ou qualquer outro sal farmacologicamente aceitável do dito composto.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** apresentar a seguinte fórmula:



ou qualquer outro sal farmacêuticamente aceitável do dito composto.

7. Uso de um composto, conforme definido na reivindicação 1, **caracterizado por** ser na preparação de uma composição farmacêutica apresentando um efeito analgésico para o tratamento de um mamífero em necessidade de tal tratamento.

8. Uso de um composto, conforme definido na reivindicação 2, **caracterizado por** ser na preparação de uma composição farmacêutica apresentando um efeito analgésico para o tratamento de um mamífero com necessidade de tal tratamento.

9. Uso de um composto, conforme definido na reivindicação 3, **caracterizado por** ser na preparação de uma composição farmacêutica apresentando um efeito analgésico para o tratamento de um mamífero com necessidade de tal tratamento.

10. Uso de um composto, conforme definido na reivindicação 4, **caracterizado por** ser na preparação de uma composição farmacêutica apresentando um efeito analgésico para o tratamento de um mamífero com necessidade de tal tratamento.

11. Uso de um composto, conforme definido na reivindicação 5, **caracterizado por** ser na preparação de uma composição farmacêutica apresentando um efeito analgésico para o tratamento de um mamífero com necessidade de tal tratamento.

12. Uso de um composto, conforme definido na reivindicação 6, **caracterizado por** ser na preparação de uma composição farmacêutica apresentando um efeito analgésico para o tratamento de um mamífero com necessidade de tal tratamento.

13. Composição farmacêutica para tratamento de dor em um mamífero **caracterizada por** compreender um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1-6 e um excipiente farmacêuticamente aceitável.