

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 298**

51 Int. Cl.:
C07C 217/64 (2006.01)
C07C 217/72 (2006.01)
C07D 317/64 (2006.01)
C07F 9/09 (2006.01)
C07F 9/6574 (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04730206 .2**
96 Fecha de presentación: **29.04.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1622860**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.02.2006**

54 Título: **Derivados del amino-propanol como moduladores del receptor esfingosina-1-fosfato**

30 Prioridad:
30.04.2003 GB 0309944
19.12.2003 GB 0329505
19.12.2003 GB 0329500

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.06.2012

73 Titular/es:
NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH

72 Inventor/es:
HINTERDING, Klaus;
SPANKA, Carsten y
ZECRI, Frédéric

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

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).

ES 2 383 298 T3

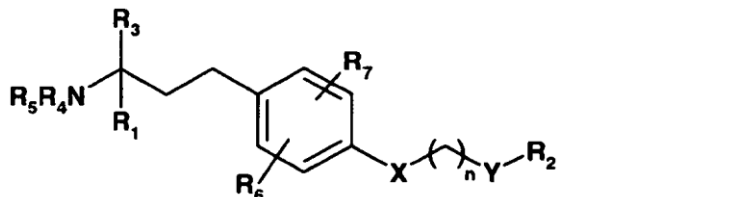
DESCRIPCIÓN

Derivados del amino-propanol como moduladores del receptor esfingosina-1-fosfato

La presente invención se relaciona con los derivados amino-propanol, el proceso para su producción, sus usos y las composiciones farmacéuticas que los contienen, como se describe en las reivindicaciones que se incorporan en este documento como referencia.

WO02/076995 describe los derivados 2-aminopropanol que difieren de los compuestos de la presente invención, sin mencionar una selectividad como agonistas para S1 P1 sobre otros receptores de la esfingosina 1-fosfato.

En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de fórmula I



en donde

R₁ es un alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido por un hidroxilo, alcoxi C₁₋₂ o 1 a 6 átomos de flúor; alqueno C₂₋₆; o alquino C₂₋₆;

X es O; Y es O o S;

R₂ es un fenil; naftil; cicloalquilo C₃₋₆; heteroarilo; un residuo heterocíclico; fenilalquilo C₁₋₂; cicloalquilo C₃₋₆ alquilo C₁₋₂; heteroarilalquilo C₁₋₂; residuo heterocíclicualquilo C₁₋₂; en donde cada uno puede ser sustituido en el anillo por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido por 1 a 5 átomos de flúor, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido por 1 a 5 átomos de flúor, cicloalcoxi C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ alquilo C₁₋₂, ciano, fenil, y fenil sustituido por un hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido por 1 a 5 átomos de flúor, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido por 1 a 5 átomos de flúor, o ciano;

R₃ es Z-X₂ en donde Z es CH₂, CHF o CF₂ y X₂ es OH o un residuo de fórmula (a)



en donde Z₁ es un enlace directo, CH₂, CHF, CF₂ o O, y cada uno de R₈ y R₉, independientemente, es un H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 átomos de halógeno; y

cada uno de R₄ y R₅, independientemente, es un H; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 átomos de halógeno; o acilo;

cada uno de R₆ y R₇, independientemente, es un H; hidroxilo; halógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄; cicloalcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ alquilo C₁₋₂; o ciano; y

n es 2 o 3; en forma libre o en forma de sal.

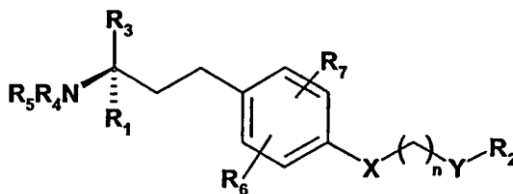
El alquilo o la fracción alquilo puede ser de cadena lineal o ramificada. Alqueno puede ser, por ejemplo vinilo. Alquino puede ser por ejemplo propin-2-il. Acilo puede ser un residuo R-CO, en donde R es un alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenil o fenil alquilo C₁₋₄. Halógeno puede ser flúor, cloro o bromo, preferiblemente flúor o cloro. Cuando el alquilo es sustituido por un hidroxilo, preferiblemente es en el átomo de carbono terminal. Fenilalquilo C₁₋₂ puede ser por ejemplo un bencilo.

Heteroarilo puede ser un anillo aromático de 5 a 8 miembros, que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo piridil, pirimidinil, pirazinil, furil, oxazolil, isoxazolil, tienil, tiazolil, isotiazolil, pirrolil, imidazolil, o pirazolil.

Por residuo heterocíclico se entiende un anillo heterocíclico de 3 a 8, preferiblemente de 5 a 8, miembros saturados o insaturados, que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo tetrahydrofuril, tetrahidropirranil, aziridinil, piperidinil, pirrolidinil, piperazinil. El residuo heterocíclico también puede ser fusionado con un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, por ejemplo fenil, en donde Y se une a dicho arilo o heteroarilo; ejemplos incluyen por ejemplo benzo[1,3]dioxolil.

Los compuestos de fórmula I, pueden existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo sales de adición con por ejemplo ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato o sulfato, sales con ácidos orgánicos, tales como sales acetato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, malato, metanosulfonato o bencenosulfonato. También son parte de la invención, los compuestos de fórmula I y sus sales, en forma hidrato o solvato.

- 5 Cuando los compuestos de fórmula I, tienen centros asimétricos en la molécula, se obtienen varios isómeros ópticos. La presente invención también abarca los enantiómeros, racematos, diastereoisómeros y mezclas de estos. Por ejemplo, el átomo de carbono central que lleva R_1 , R_3 y NR_4R_5 puede tener la configuración R o S. Generalmente se prefieren, los compuestos que tienen la siguiente configuración 3-dimensional:



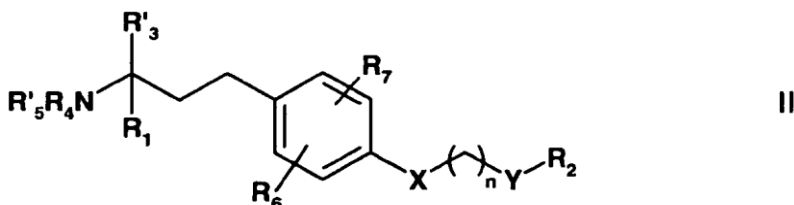
- 10 Además, cuando los compuestos de fórmula I incluyen isómeros geométricos, la presente invención abarca los compuestos-cis, compuestos-trans y las mezclas de estos. Consideraciones similares se aplican en relación con los materiales iniciales que muestran átomos de carbono asimétricos o enlaces insaturados como se menciona anteriormente, por ejemplo los compuestos de fórmula II, III o IV como se indica a continuación.

- 15 En los compuestos de fórmula I, los siguientes significados se prefieren individualmente o en cualquier sub-combinación:

1. R_1 es un CH_3 o CH_2-OH ;
2. R_2 es un fenil; fenil sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} ; cianofenil; naftil; o benzo[1,3]dioxol-5-il;
3. R_3 es un CH_2-OH o $CH_2-OPO_3H_2$;
- 20 4. cada uno de R_4 y R_5 es hidrógeno;
5. R_6 es un hidrógeno, metoxi, metilo, o cloro; y
6. R_7 es un hidrógeno, metoxi, metilo, o cloro.

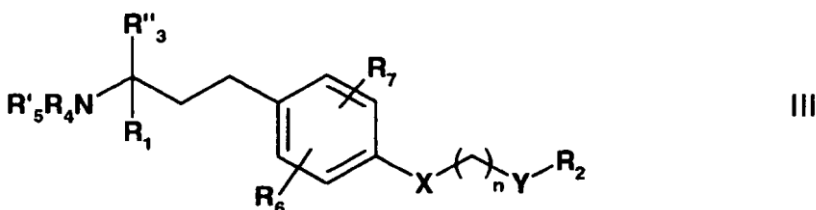
La presente invención también incluye un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, proceso que comprende

- 25 a) para un compuesto de fórmula I, en donde R_3 es $Z-X_2$, X_2 que es OH, la eliminación del grupo protector presente en un compuesto de fórmula II



en donde X, n, R_1 , R_2 y R_4 son como se definen anteriormente, R'_3 es $Z-X_2$ en donde X_2 es OH y R'_5 es un grupo protector amino, o

- 30 b) para un compuesto de fórmula I, en donde R_3 es $Z-X_2$, X_2 que es un residuo de fórmula (a), la eliminación de los grupos protectores presentes en un compuesto de fórmula III



en donde X, n, R₁, R₂, R₄ y R'₅ son como se definen anteriormente, y R''₃ es Z-X₂ en donde X₂ es un residuo de fórmula (a')



en donde Z₁ es como se define anteriormente y cada uno de R'₈ o R'₉ es un grupo hidrolizable o hidrogenolizable o R'₈ y R'₉ forman juntos un residuo de puente divalente opcionalmente fusionado a un anillo (por ejemplo anillo de benceno),

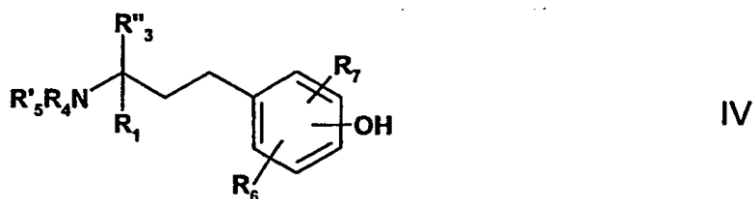
y, cuando sea necesario, la conversión de los compuestos de fórmula I obtenidos en forma libre, en la deseada

La etapa a) del proceso, se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. La eliminación de los grupos protectores amino, se puede realizar convenientemente de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo por hidrólisis, por ejemplo en un medio ácido, por ejemplo utilizando ácido clorhídrico. Ejemplos de grupos protectores para grupos amino son por ejemplo como se revela en "Protective Groups in Organic Synthesis" T.W. Greene, J.Wiley & Sons NY, 2nd ed., chapter 7, 1991, y las referencias en esta, por ejemplo bencilo, p-metoxibencil, metoximetil, tetrahidropiranyl, trialkylsilyl, acilo, ter-butoxi-carbonil, benciloxycarbonil, 9-fluorenyl metoxi carbonil, trifluoroacetil, y similares.

En el residuo de fórmula (a'), cada uno de R'₈ y R'₉ puede tener el significado de por ejemplo ter-butil, fenil o bencilo o formar juntos un sistema cíclico tal como en 1,5-dihidro-2,4,3-benzodioxafosfepin.

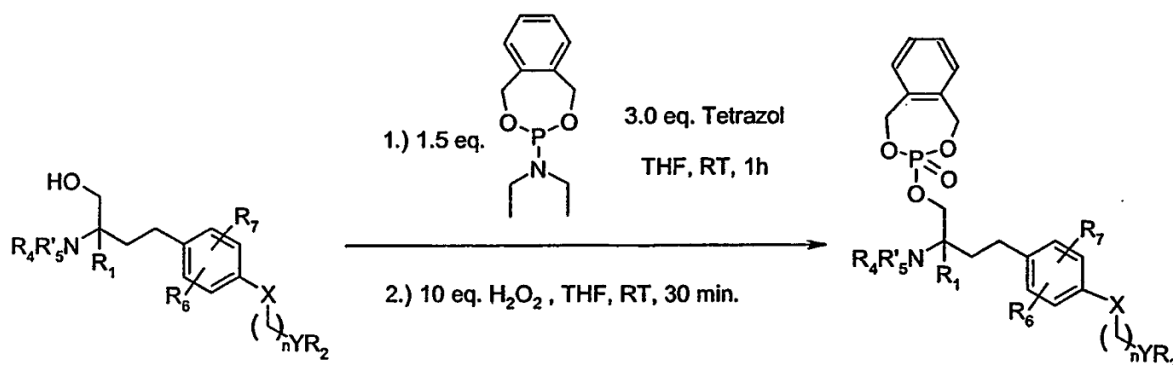
La etapa b) del proceso se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo por hidrólisis, por ejemplo en un medio básico cuando R'₆ y R'₇ son cada uno un grupo hidrolizable, por ejemplo utilizando un hidróxido tal como hidróxido de bario o en un medio ácido cuando R'₆ y R'₇ son cada uno un grupo ter-butil. También se puede realizar por hidrogenólisis, por ejemplo en la presencia de un catalizador, por ejemplo Pd/C, seguido por hidrólisis, por ejemplo en un medio ácido, por ejemplo HCl. Los compuestos de fórmulas II y III, utilizados como materiales iniciales, y las sales de estos también son novedosas y forman parte de la invención.

La presente invención también incluye un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula II, proceso que comprende la transformación de un compuesto de fórmula IV



en donde R₁, R'₃, R₄ y R'₅ son como se definen anteriormente, para introducir el deseado residuo -(CH₂)_n-Y-R₂ por ejemplo mediante una alquilación. La alquilación de los compuestos de fórmula IV, se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo por sustitución nucleofílica, por ejemplo mediante la reacción con un agente de alquilación R₂-Y-(CH₂)_n-X₃ en donde X₃ es mesilato, tosilato, triflato, nosilato, cloro, bromo o yodo. La alquilación también se puede llevar a cabo mediante el siguiente protocolo de Mitsunobu utilizando R₂-Y-(CH₂)_n-OH (por ejemplo como se revela en Hughes, Organic Preparations and Procedures International 28, 127-64, 1996 o D.L. Hughes, Org. React. 42, 335, 1992), en solución o síntesis sobre soporte de fase sólida, por ejemplo uniendo el compuesto de fórmula IV a una resina. De manera alternativa, se puede utilizar por ejemplo trifenilfosfina o dietil azocarboxilato unido a una resina, por ejemplo, poliestireno.

Los compuestos de fórmula III en donde R'₈ y R'₉ forman un sistema cíclico, se pueden preparar de la siguiente manera:



en donde X, Y, n, R₁, R₂, R₄ y R₅ son como se definen anteriormente.

En la medida en que la producción de los materiales iniciales no se describe particularmente, los compuestos se conocen o se puede preparar de forma análoga a los métodos conocidos en la técnica o como se revela en los Ejemplos a continuación.

Los siguientes Ejemplos son ilustrativos de la invención. Los puntos de fusión no están corregidos.

RT = temperatura ambiente

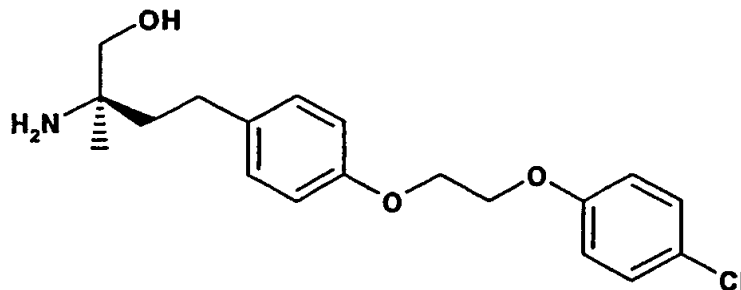
THF = tetrahidrofurano

DMF = dimetilformamida

MTBE = metil ter-butil éter

AcOEt = acetato de etilo

Ejemplo 1: (R)-2-Amino-4-{4-[2-(4-cloro-fenoxi)-etoxi]-fenil}-2-metil-butan-1-ol Clorhidrato.



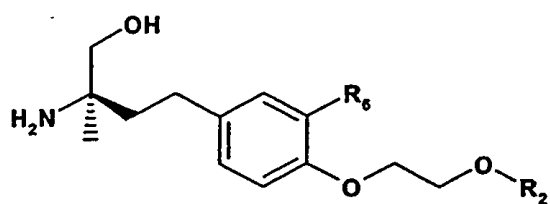
Al ter-butil (R)-(3-{4-[2-(4-cloro-fenoxi)-etoxi]-fenil}-1-hidroximetil-1-metilpropil)-carbamato (38 mg, 0.063 mmol) se le adiciona HCl 4M en dioxano seco (1 mL). La solución incolora clara se agita durante 2 h, protegida de la humedad. A continuación, la solución se evapora a sequedad y el residuo parcialmente cristalino se lleva en éter seco (5 mL). La sonicación durante 10 min, produce un precipitado de cristales incoloros. El producto se filtra completamente, se lava con éter frío (3 x 1 mL), y se seca *in vacuo* para proporcionar el compuesto base en forma de un polvo microcristalino incoloro no-higroscópico:

HPLC: t_R = 3.17 min., ESI+ MS: m/z = 350 / 352 (MH⁺).

El ter-butil (R)-(3-{4-[2-(4-cloro-fenoxi)-etoxi]-fenil}-1-hidroximetil-1-metil-propil)-carbamato se puede preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

A una solución del ter-butil [(R)-1-hidroxi-4-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-but-2-il]-carbamato (100 mg, 0.34 mmol) y 1-(2-bromoetoxi)-4-clorobenceno (120 mg, 0.51 mmol, 1.5 eq.) en DMF anhidro (2.5 mL), se le adiciona agua libre de carbonato de cesio (166 mg, 0.51 mmol, 1.5 eq.). La suspensión obtenida se agita durante la noche, protegida de la humedad a 60°C. Después del enfriamiento a RT, los sólidos se filtran completamente y se enjuagan con DMF (2 x 1 mL). Los filtrados combinados se evaporan a alto vacío, para dar un jarabe de color naranja oscuro. La purificación por cromatografía instantánea (FlashMaster II, MTBE/hexanos gradiente 0% de MTBE → 40% de MTBE en 45 min, luego 40% de MTBE 15 min), produce los cristales incoloros: HPLC: t_R = 5.45 min., ESI+ MS: m/z = 450 / 452.

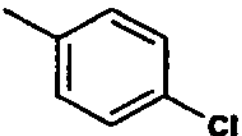
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales iniciales apropiados, se pueden preparar los compuestos de fórmula A, en donde R₂ y R₆ son como se indican en la Tabla 1.



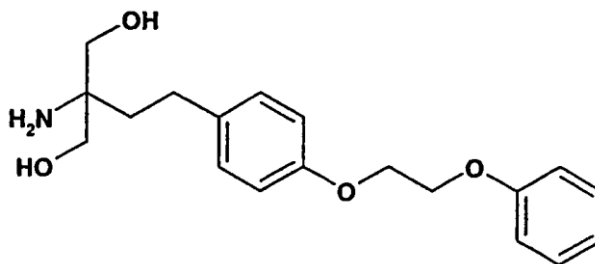
A

Tabla 1

Ejemplo	R ₂	R ₆	Datos M.S.
2.	fenil	H	MH+ 316.5
3.		H	MH+ 376.5
4.		H	MH+ 394.3
5.		H	MH+ 330.4
6.		H	MH+ 334.4
7.		H	MH+ 352.4
8.		H	MH+ 394.3

9.		metoxi	MH+ 380.9
10.	fenil	metoxi	MH+ 346.5

Ejemplo 11: 2-Amino-4-{4-[2-fenoxi-etoxi]-fenil}-2-etoxi-butan-1-ol Clorhidrato.



A una solución de 4-[2-(4-hidroximetil-2-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenol (300 mg, 1.27 mmol) en DMF (5 ml), se le adicionó Cs_2CO_3 (1.2 g, 3.83 mmol) y 2-fenoxietil bromuro (770 mg, 1.27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85°C, durante 4 horas. Luego se adicionaron AcOEt y agua, la capa orgánica se separó y la fase acuosa fue extraída con AcOEt (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , y se evaporan a sequedad. La purificación por cromatografía instantánea (AcOEt / Hx 9:1) proporcionó el (2-Metil-4-{2-[4-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-metanol como un aceite incoloro. A una solución de (2-metil-4-{2-[4-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-metanol (50 mg, 0.14 mmol) en etanol (2 ml) se le adicionó HCl conc. (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 2 horas, luego se concentró a sequedad. El residuo se volvió a disolver en AcOEt y se precipitó con hexanos. El sólido se filtró completamente, se lavó con éter seco y se secó *in vacuo* para proporcionar el 2-amino-4-{4-[2-fenoxi-etoxi]-fenil}-2-etoxi-butan-1-ol clorhidrato como un polvo incoloro. ESI+ MS: $m/z = 332.3$ (M+H)+.

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, pero utilizando los materiales iniciales apropiados, se pueden preparar los compuestos de fórmula B, en donde R_2 es como se indica en la Tabla 2.

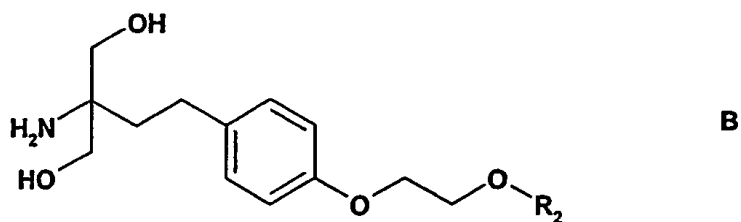
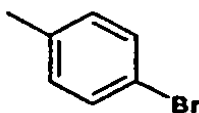
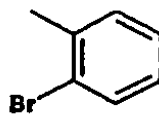
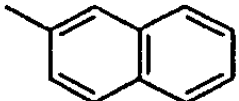
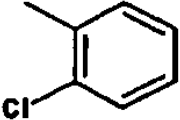
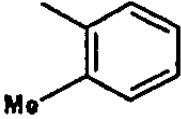
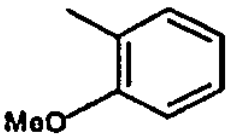
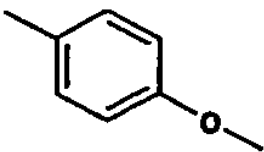
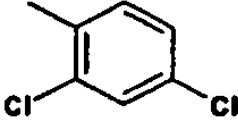
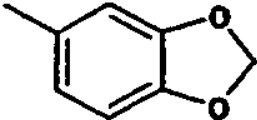
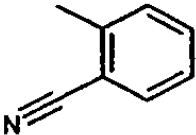


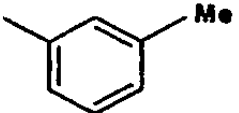
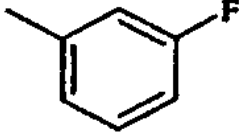
Tabla 2

Ejemplo	R_2	Datos M.S.
12		(M+H)+ 410.1
13		(M+H)+ 410.1
14		(M+H)+ 382.2

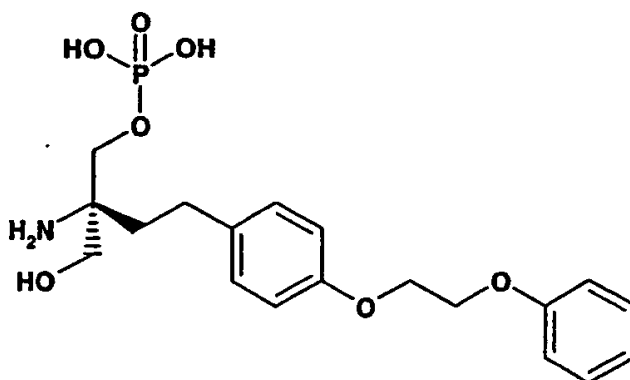
(continuación)

Ejemplo	R ₂	Datos M.S.
15		(M+H)+ 362.2
16		(M+H)+ 376.0
17		(M+H)+ 366.2
18		(M+H)+ 346.2
19		(M+H)+ 362.2
20		(M+H)+ 362.0
21		(M+H)+ 400.1
22		(M+H)+ 376.0
23		(M+H)+ 357.4

(continuación)

Ejemplo	R ₂	Datos M.S.
24		MH+ 346.4
25		MH+ 350.4

Ejemplo 26: (+/-) Mono-(2-Amino-4-{4-[2-fenoxi-etoxi]-fenil}-2-etoxi-butan) fosfato.



A una solución de (2-metil-4-{2-[4-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-metanol (200 mg, 0.56 mmol) y tetrazol (197 mg, 2.81 mmol, 5 eq., recristalizado a partir de tolueno) en THF seco (5 ml), se le adicionó *diter*-butil-N,N-diisopropilfosforamida (561 mg, 2.25 mmol, 4 eq.). Después de agitar bajo argón a RT durante 3h, se adicionó lentamente H₂O₂ (30%, 10 eq.) a 0°C con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó por otros 30 min, seguido por la adición de solución saturada de tiosulfato de sodio (5 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa fue extraída con éter (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron a sequedad. La purificación por cromatografía instantánea (AcOEt/hexano 1:1) proporcionó el ácido fosfórico di-ter-butil éster 2-metil-4-{2-[4-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil éster como cristales incoloros. Por último, a una solución de ácido fosfórico di-ter-butil éster 2-metil-4-{2-[4-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil éster (150 mg, 0.27 mmol) en etanol (5 ml), se le adicionó HCl conc. (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C, durante 2 horas, luego se concentró a sequedad. El residuo se volvió a disolver en AcOEt y se precipitó con hexanos. El sólido se filtró completamente, se lavó con éter seco y se secó *in vacuo*, para proporcionar el mono-(2-amino-4-{4-[2-fenoxi-etoxi]-fenil}-2-etoxi-butan) fosfato como un polvo incoloro. ESI+ MS: m/z = 410.2 (M-H)+.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 26, pero utilizando los materiales iniciales apropiados, se pueden preparar los compuestos de fórmula C, en donde R₂ es como se indica en la Tabla 3.

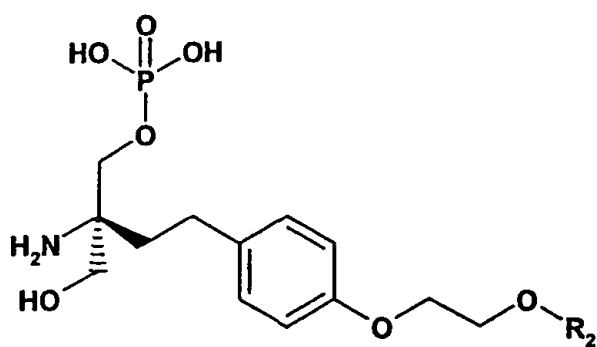
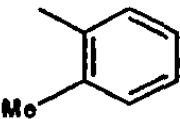
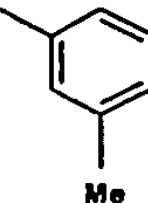
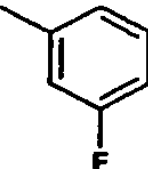
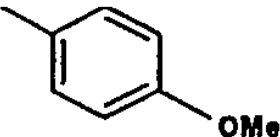
**C**

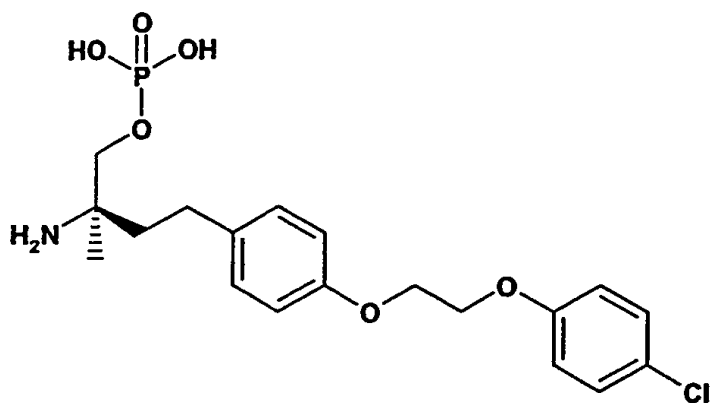
Tabla 3

Ejemplo	R ₂	Datos M.S.
27		(M+H)+ 488.0, (M-H)+ 490.0
28		(M+H)+ 488.0, (M-H)+ 490.0
29		(M+H)+ 440.2
30		(M+H)+ 440.2
31		(M+H)+ 444.0

(continuación)

Ejemplo	R ₂	Datos M.S.
32		(M+H) ⁺ 424.0
33		MH ⁺ 426.4
34		MH ⁺ 430.3
35		(M+H) ⁺ 442.4

Ejemplo 36: (R)-Mono-(2-amino-4-{4-[2-(4-cloro-fenoxi)-etoxi]-fenil}-2-metil-butil) fosfato.



5

ter-butil [3-{4-[2-(4-cloro-fenoxi)-etoxi]-fenil}-1-(di-*ter*-butoxi-fosforiloxi-metil)-1-metil-propil]-carbamato (44 mg, 0.069 mmol), se disolvió en HCl 4M en dioxano (2 mL). Después de agitar durante 2h, la solución ligeramente turbia se evaporó. El residuo semi-sólido incoloro fue sonificado con éter seco (5 mL), para dar un precipitado incoloro. El sólido se filtró completamente, se lavó con éter seco y se secó con vacío, para proporcionar un polvo de color blanco opaco: HPLC: t_R = 3.11 min., ESI⁺ MS: m/z = 430 / 432 (M-H⁺).

10

El *ter*-butil [3-{4-[2-(4-cloro-fenoxi)-etoxi]-fenil}-1-(di-*ter*-butoxi-fosforiloxi-metilo)- 1-metil-propil]-carbamato se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

A una solución de *ter*-butil (R)-(3-[4-[2-(4-cloro-fenoxi)-etoxi]-fenil]-1-hidroximetil-1-metil-propil)- carbamato (40 mg, 0.089 mmol, Ej. 1a) y tetrazol (19 mg, 0.27 mmol, 3 eq., recristalizado a partir de tolueno) en THF seco (1 mL), se le adicionó di-*ter*-butil N,N-di-etil-fosforamidita (36 mL, 0.13 mmol, 1.5 eq.). La mezcla de reacción se agitó bajo argón a RT durante 2h. A continuación, se inyectó H₂O₂ (30%, 91 mL, 0.89 mmol, 10 eq.) a 0°C con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó por otros 30 min, seguido por la adición de solución saturada de tiosulfato de sodio (1 mL). La capa orgánica se separó y la fase acuosa fue extraída con éter (3 x 1 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se evaporan a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía instantánea (FlashMaster II, MTBE/hexanos gradiente 0% de MTBE → 50% de MTBE en 45 min, luego 50% de MTBE 15 min), para proporcionar cristales incoloros: HPLC: *t*R = 6.64 min., ESI+ MS: *m/z* = 642 / 644 (MH+).

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 36, pero utilizando los materiales iniciales apropiados, se puede preparar los compuestos de fórmula D, en donde R_2 y R_6 son como se indican en la Tabla 4.

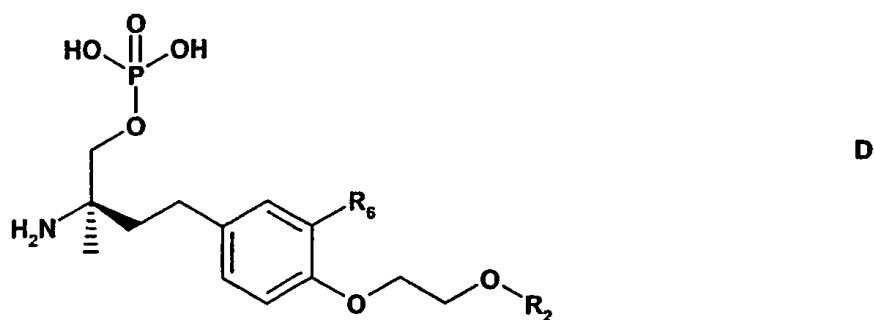
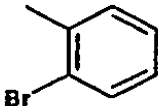
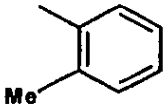
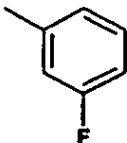
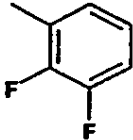
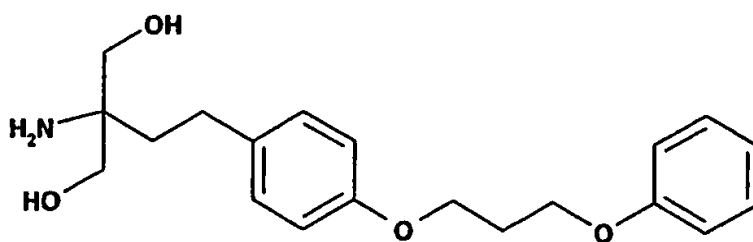


Tabla 4

Ejemplo	R ₂	R ₆	Datos M.S.
38	fenil	H	(M+H) ⁺ 396.3
39		H	MH ⁺ 472.0
40		H	MH ⁺ 408.2
41		H	MH ⁺ 412.1
42		H	MH ⁺ 432.1
43	fenil	metoxi	M-H 424.4

Ejemplo 44: 2-Amino-2-{2-[4-(3-fenoxi- propoxi)-fenil]-etil}-propano-1,3-diol Clorhidrato.



A una solución de 4-[2-(4-hidroximetil-2-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenol (300 mg, 1.27 mmol) en DMF(5 ml), se le adicionó Cs_2CO_3 (1.2 g, 3.83 mmol) y (3-bromo-propoxi)-benceno (273 mg, 1.27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85°C, durante 4 horas. Luego se adicionaron AcOEt y agua, la capa orgánica se separó y la fase acuosa fue extraída con AcOEt (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , y se evaporan a sequedad. La purificación por cromatografía instantánea (AcOEt/Hexano 9:1), proporciona (2-metil- 4-{2-[4-(3-fenoxi-propoxi)-fenil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-metanol como aceite incoloro. A una solución de (2-metil- 4-{2-[4-(3-fenoxi-propoxi)-fenil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-metanol (50 mg, 0.135 mmol) en etanol (2 ml), se le adicionó HCl conc. (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 85°C, durante 2 horas, luego se concentró a sequedad. El residuo se volvió a disolver en AcOEt y se precipitó con hexanos. El sólido se filtró completamente, se lavó con éter seco y se secó *in vacuo* para proporcionar el 2-amino-2-{2-[4-(3-fenoxi-propoxi)-fenil]-etil}-propano-1,3-diol clorhidrato como un polvo incoloro. ESI+ MS: $m/z = 370.4$ (M+H)+.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 44, pero utilizando los materiales iniciales apropiados, se pueden preparar los compuestos de fórmula E, en donde R_2 y Y son como se indican en la Tabla 5.

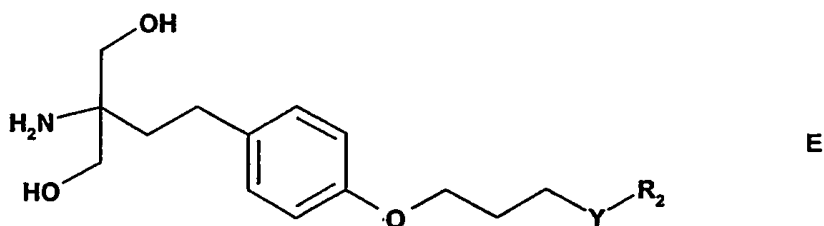
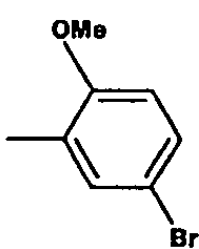
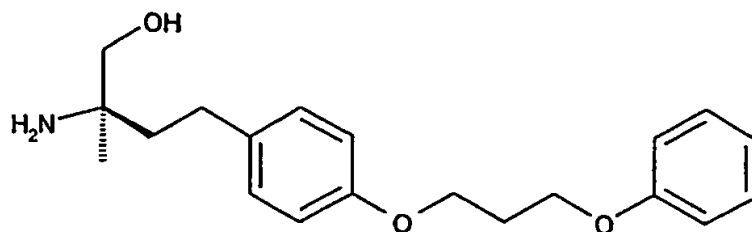


Tabla 5

Ejemplo	R_2	Y	Datos M.S.
45	3-MeO-fenil	O	(M+H)+ 376.4
46	2-Br-fenil	O	(M+H)+ 425.3
47	4-Cl-fenil	O	(M+H)+ 380.9
48		O	(M+H)+ 455.3
49	3-Me-fenil	O	(M+H)+ 360.4
50	4-MeO-fenil	O	(M+H)+ 376.4
51	fenil	S	(M+H)+ 362.5

Ejemplo 52: ((R)-2-Amino-2-metil-4-[4-(3-fenoxi-propoxi)-fenil]-butan-1-ol Clorhidrato.

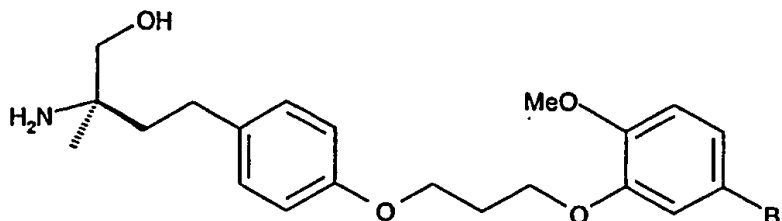


Al ácido {(R)-1-hidroximetil-1-metil-3-[4-(3-fenoxi-propoxi)-fenil]-propil}-carbámico ter-butil (50 mg, 0.11 mmol), se le adicionó HCl 4M en dioxano seco (1 mL). La solución incolora clara se agitó durante 2 h, protegida de la humedad. Luego, la solución se evaporó a sequedad y el residuo parcialmente cristalino se llevó en éter seco (5 mL). La sonificación durante 10 min produjo un precipitado de cristales incoloros. El producto se filtró completamente, se lavó con éter frío (3 x 1 mL), y se secó *in vacuo*, para proporcionar el compuesto base en forma de un polvo microcristalino incoloro no-higroscópico. ESI+ MS: m/z = 330.4 (MH+).

El Ácido {(R)-1-hidroximetil-1-metil-3-[4-(3-fenoxi-propoxi)-fenil]-propil}-carbámico ter-butil, se puede preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

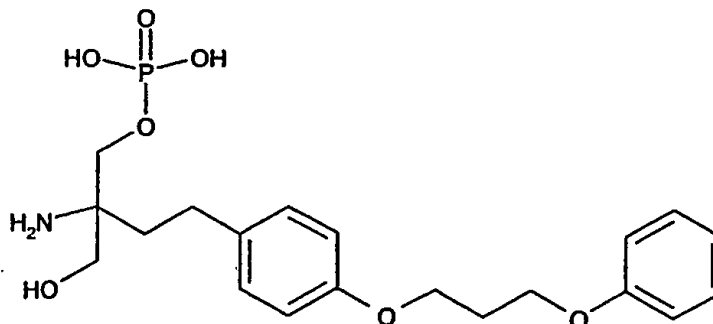
A una solución de ter-butil [(R)-1-hidroximetil-1-metil-3-[4-(3-fenoxi-propoxi)-fenil]-propil]-carbámico (100 mg, 0.34 mmol) y (3-bromo-propoxi)-benceno (109.6 mg, 0.51 mmol, 1.5 eq.) en DMF anhidro (2.5 mL), se le adicionó agua libre de carbonato de cesio (166 mg, 0.51 mmol, 1.5 eq.). La suspensión obtenida se agitó durante la noche, protegida de la humedad a 60°C. Después del enfriamiento a RT, los sólidos se filtraron completamente y se enjuagaron con DMF (2 x 1 mL). Los filtrados combinados se evaporaron a alto vacío para dar un jarabe de color naranja oscuro. La purificación por cromatografía instantánea (FlashMaster II, MTBE/hexanos gradiente 0% de MTBE → 40% de MTBE en 45 min, luego 40% de MTBE 15 min) proporcionó los cristales incoloros: ESI+ MS: m/z = 430.4.

Ejemplo 53: (R)-2-Amino 4-{4-[3-(5-bromo-2-metoxi-fenoxi)-propoxi]-fenil}-2-metil-butan-1-ol Clorhidrato.



El compuesto base se preparó como se describe en el ejemplo 52, utilizando 4-bromo-2-(3-bromo-propoxi)-1-metoxibenceno en lugar del (3-bromo-propoxi)-benceno. ESI+ MS: m/z = 439.3 (M+H)+.

Ejemplo 54: (+/-) Mono Ácido fosfórico mono-{2-amino-2-hidroximetil-4-[4-(3-fenoxi-propoxi)-fenil]-butil} éster.



A una solución de (2-metil-4-{2-[4-(3-fenoxi-propoxi)-fenil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-metanol (200 mg, 0.54 mmol) y tetrazol (189 mg, 2.70 mmol, 5 eq., recristalizado a partir de tolueno) en THF seco (5 ml), se le adicionó di-ter-butil-N,N-diisopropilfosforamida (538.5 mg, 2.16 mmol, 4 eq.). Después de agitar bajo argón a RT durante 3h, se adicionó lentamente H₂O₂ (30%, 10 eq.) a 0°C, con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó por otros 30 min, seguido por la adición de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa fue extraída con éter (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron a sequedad. La purificación por cromatografía instantánea (AcOEt/hexano 1:1) proporciona el (+/-) ácido fosfórico di-ter-butil éster 2-metil-4-{2-[4-(3-fenoxi-propoxi)-fenil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-4-il-metil éster como cristales incoloros. Por último, a una solución de ácido fosfórico di-ter-butil éster 2-metil-4-{2-[4-(3-fenoxi-propoxi)-fenil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-4-il-metil éster (50 mg, 0.089 mmol) en etanol (5 ml), se le adicionó HCl

conc. (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C, durante 2 horas, luego se concentra a sequedad. El residuo se volvió a disolver en AcOEt y se precipitó con hexanos. El sólido se filtró completamente, se lavó con éter seco y se secó *in vacuo* para proporcionar el (+/-) mono ácido fosfórico mono-{2-amino-2-hidroximetil-4-[4-(3-fenoxi-propoxi)-fenil]-butil} éster como un polvo incoloro. ESI+ MS: $m/z = 426.4$ (M-H)+.

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 54, pero utilizando los materiales iniciales apropiados, se pueden preparar los compuestos de fórmula F, en donde R₂, R₁₀ y Y son como se indican en la Tabla 6.

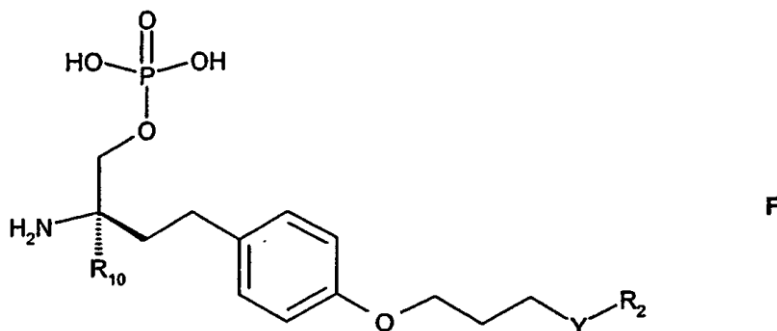


Tabla 6

Ejemplo	R ₂	R ₁₀	Y	Datos M.S.
55	2-Br-fenil	CH ₂ -OH	O	(M+H)+ 505.3
56		CH ₂ -OH	O	(M+H)+ 535.3
57	fenil	CH ₂ -OH	S	(M+H)+ 442.4
58		CH ₃	O	(M+H)+ 519.3

- 10 Los compuestos de fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, muestran valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo propiedades de modulación de recirculación de los linfocitos, por ejemplo como se indica en pruebas *in vitro* e *in vivo* y por lo tanto se indican para terapia.

A. *In vitro*

- 15 Los compuestos de fórmula I tienen afinidad de enlace a los receptores S1P humanos individuales, como se determina en los siguientes ensayos:

Perfiles del receptor de la esfingosina-1-fosfato (SIP)

- 20 Las actividades agonistas de los compuestos se prueban en los receptores S1P humanos EDG-1 (SIP₁), EDG-3 (SIP₃), EDG-5 (SIP₂), EDG-6 (SIP₄) y EDG-8 (SIP₅). La activación del receptor funcional se evaluó mediante la cuantificación del compuesto inducido GTP [γ -³⁵S] unido a la proteína de membrana preparada a partir de células RH7777 o CHO transfectadas que expresan establemente el receptor S1P humano apropiado. La tecnología de ensayo utilizada es SPA (ensayo basado en la proximidad de centelleo). Brevemente, los compuestos disueltos en DMSO se diluyen en serie y se adicionan al receptor S1P inmovilizado en perla-SPA (Amersham-Pharmacia) que expresa la proteína de membrana (10-20 μ g/pozo) en la presencia de Hepes 50 mM, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM,

GDP 10 mM, 0.1% de BSA libre de grasa y GTP [γ - 35 S] 0.2 nM (1200 Ci/mmol). Después de la incubación en placas de microtitulación de 96 pozos a RT durante 120 min, GTP[γ - 35 S] sin unir se separa mediante una etapa de centrifugación. La luminiscencia de las perlas de SPA provocada por GTP [γ - 35 S] unido a la membrana se cuantifica con un lector de placa TOPcount (Packard). Los EC₅₀s se calculan utilizando el software de ajuste de curva estándar. En este ensayo, los compuestos de fórmula I tienen una afinidad de enlace con el receptor S1 P₁ <50 nM.

Ejemplo	S1P ₁ EC ₅₀ [nM]	S1P ₃ EC ₅₀ [nM]	S1P ₄ EC ₅₀ [nM]	S1P ₅ EC ₅₀ [nM]
36	0.6 Agon.	15 Agon.	>1000	14 Agon.
38	8.6 Agon.	>1000	28 Agon.	11.7 Agon.
42	5.5 Agon.	>1000	8.2 Agon.	6.3 Agon.
43	8 Agon.	340 Agon.	43 Agon.	0.5 Agon.
56	8.5 Agon.	>10000 Agon.	1.6 Agon.	16.5 Agon.
Agon. = agonista				

B. In vivo: Depleción de Linfocitos de Sangre

Un compuesto de fórmula I o el vehículo se administra por vía oral, mediante sondas a ratas. La sangre de la cola para el monitoreo hematológico se obtiene en el día-1 para dar los valores individuales basales, y a 2, 6, 24, 48 y 72 horas después de la aplicación. En este ensayo, los compuestos de fórmula I agotan los linfocitos de sangre periférica cuando se administran a una dosis de 0.03 a 3 mg/kg. Por ejemplo, los siguientes resultados se obtienen: depleción de los linfocitos de sangre periférica por más del 50%

Ejemplo 1: 0.03 mg/kg p.o. después de 6h, 0.02 mg/kg p.o. después de 24h.

Ejemplo 3: 0.01 mg/kg p.o. después de 6h, <0.03 mg/kg p.o. después de 48h.

Ejemplo 7: 0.03 mg/kg p.o. después de 6h, 0.02 mg/kg p.o. después de 48h.

Ejemplo 9: 0.2 mg/kg p.o. después de 6h, >1 mg/kg p.o. después de 48h.

Ejemplo 53: 0.1 mg/kg p.o. después de 6h, 0.5 mg/kg p.o. después de 48h.

Los compuestos de fórmula I, por consiguiente, son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o trastornos mediados por las interacciones de linfocitos, por ejemplo en el trasplante, tal como rechazo agudo o crónico de allo- o xeno-injertos de células, tejido u órganos o función retardada del injerto, injerto contra la enfermedad del huésped, enfermedades autoinmunes, por ejemplo artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I o II y los trastornos asociados con estos, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveitis, psoriasis, oftalmopatía de Graves, alopecia areata y otras, enfermedades alérgicas, por ejemplo asma alérgica, dermatitis atópica, rinitis alérgica/conjuntivitis, dermatitis por contacto alérgica, enfermedades inflamatorias opcionalmente con reacciones aberrantes fundamentales, por ejemplo enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, asma intrínseca, lesión inflamatoria pulmonar, lesión inflamatoria del hígado, lesión inflamatoria glomerular, aterosclerosis, osteoartritis, dermatitis por contacto irritante y otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunológicamente, enfermedad inflamatoria ocular, queratoconjuntivitis, miocarditis o hepatitis, lesión por isquemia/reperfusión, por ejemplo infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, isquemia intestinal, insuficiencia renal o choque por hemorragia, choque por trauma, angiogénesis, enfermedad de Alzheimer, cáncer, por ejemplo cáncer de mama, linfomas de las células T o leucemias de las células T, enfermedades infecciosas, por ejemplo choque tóxico (por ejemplo superantígeno inducido), choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria aguda o infecciones virales, por ejemplo SIDA, hepatitis viral, infección bacteriana crónica, o demencia senil. Ejemplos de trasplantes de células, tejidos u órganos sólidos incluyen por ejemplo islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, tejido corneal, tejido neural, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago. Para los usos anteriores la dosificación necesaria por supuesto variará dependiendo del modo de administración, la condición particular para ser tratada y el efecto deseado.

En general, se indica que los resultados satisfactorios se obtienen sistémicamente a dosis diarias de aproximadamente 0.03 a 2.5 mg/kg por peso corporal. Una dosificación diaria indicada para grandes mamíferos, por ejemplo humanos, está en un rango de aproximadamente 0.5 mg hasta cerca de 100 mg, convenientemente

administrada, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas de unidades de dosis apropiadas para administración oral comprenden desde aprox. 0.1 a 50 mg del ingrediente activo.

Los compuestos de fórmula I, se pueden administrar mediante cualquier ruta convencional, en particular por vía enteral, por ejemplo por vía oral, por ejemplo en la forma de comprimidos o cápsulas, o por vía parenteral, por ejemplo en la forma de soluciones inyectables o suspensiones, por vía tópica, por ejemplo en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o un supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, se pueden fabricar de manera convencional mediante la mezcla con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula I, se pueden administrar en forma libre o en la forma de sal farmacéuticamente aceptable por ejemplo como se indica anteriormente. Tales sales se pueden preparar de manera convencional y muestran el mismo orden de actividad como los compuestos libres.

De acuerdo con lo precedente, la presente divulgación además prevé:

1.1 Un método para prevenir o tratar los trastornos o enfermedades mediadas por linfocitos, por ejemplo tal como se indica anteriormente, en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, método que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal de este farmacéuticamente aceptable;

1.2 Un método para prevenir o tratar el rechazo del trasplante agudo o crónico o enfermedades autoinmunes o inflamatorias mediadas por la célula T, por ejemplo como se indica anteriormente, en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, método que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal de este farmacéuticamente aceptable;

2. Un compuesto de fórmula I, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable para utilizar como un producto farmacéutico, por ejemplo en cualquiera de los métodos como se indica abajo de 1.1 o arriba de 1.2.

3. Una composición farmacéutica, por ejemplo para utilizar en cualquiera de los métodos como en 1.1 o 1.2 anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I en forma libre o forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con un diluyente o portador para esta farmacéuticamente aceptable.

4. (como modalidad de la invención) un compuesto de fórmula I o una sal de este farmacéuticamente aceptable para utilizar en la preparación de una composición farmacéutica para utilizar en cualquiera de los métodos como en 1.1 o 1.2 anteriormente.

Los compuestos de fórmula I, se pueden administrar como el ingrediente activo solo o en conjunción con, por ejemplo como un adyuvante, otros fármacos por ejemplo agentes inmunosupresores o de inmunomodulación u otros agentes anti-inflamatorios, por ejemplo para el tratamiento o prevención del rechazo agudo o crónico de allo- o xeno-injerto o trastornos inflamatorios o autoinmunes, o un agente quimioterapéutico, por ejemplo un agente anti-proliferativo de células malignas. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I se pueden utilizar en combinación con un inhibidor de la calcineurina, por ejemplo ciclosporina A, FK 506 o ISA_{TX}247; un inhibidor mTOR, por ejemplo rapamicina, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, CCI779, ABT578, AP23573, AP23464, AP23675, AP23841, TAFA-93, biolimus 7 o biolimus 9; una ascomicina que tiene propiedades inmunosupresoras, por ejemplo ABT-281, ASM981, etc.; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; mofetil micofenolato; 15-deoxispergualina o un homólogo inmunosupresor, análogo o derivativo de estos; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86 o sus ligandos; otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo una molécula de enlace recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante de este, por ejemplo al menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante de este unido a una secuencia de proteína no-CTLA4, por ejemplo CTLA4Ig (por ej., el designado como ATCC 68629) o un mutante de este, por ejemplo LEA29Y; inhibidores de adhesión molecular, por ejemplo antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 o -3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4; o un agente quimioterapéutico, por ejemplo paclitaxel, gemcitabina, cisplatino, doxorubicina o 5-fluorouracilo; o un agente anti-infeccioso.

Cuando los compuestos de fórmula I se administran en conjunción con otros inmunosupresores/inmunomoduladores, anti-inflamatorios, quimioterapéuticos o terapia anti-infecciosa, las dosificaciones del compuesto inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio, quimioterapéutico o anti-infeccioso co-administrado por supuesto variará dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, por ejemplo si es un esteroide o un inhibidor de la calcineurina, del fármaco específico empleado, de la condición que se trata y así sucesivamente. De acuerdo con lo precedente, la presente divulgación prevé en incluso otro aspecto:

5. Un método como se define anteriormente que comprende la co-administración, por ejemplo concomitantemente o en secuencia, de una cantidad no-tóxica terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I y al menos una segunda sustancia del fármaco, por ejemplo un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio o quimioterapéutico, por ejemplo como se indica anteriormente.

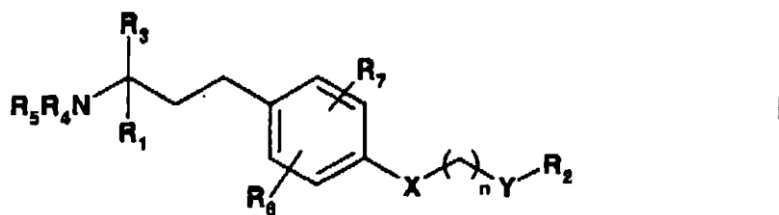
6. (como modalidad de la invención) una combinación farmacéutica, por ejemplo un kit, que comprende) un primer agente que es un compuesto de fórmula I, como se revela en este documento, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un co-agente, por ejemplo un agente inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio, quimioterapéutico o anti-infeccioso. El kit puede comprender las instrucciones para su administración.

Se entiende que los términos "co-administración" o "administración combinada" o similares, como se utilizan en este, abarcan la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y tienen la intención de incluir regímenes de tratamiento en los cuales los agentes no se administran necesariamente mediante la misma ruta de administración o al mismo tiempo.

El término "combinación farmacéutica" como se utiliza en este documento significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye ambas combinaciones fijas y no-fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de fórmula I y un co-agente, ambos se administran a un paciente simultáneamente en la forma de una entidad única o dosificación. El término "combinación no-fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de fórmula I y un co-agente, ambos se administran a un paciente como entidades separadas, ya sea simultáneamente, al mismo tiempo o secuencialmente sin límites de tiempo no específicos, en donde tal administración proporciona niveles terapéuticamente efectivos de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente. Lo último también aplica a la terapia cóctel, por ejemplo la administración de 3 o más ingredientes activos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en donde

- 5 R_1 es un alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido por un hidroxilo, alcoxi C_{1-2} o 1 a 6 átomos de flúor; alquenilo C_{2-6} ; o alquinilo C_{2-6} ;
- X es O;
- Y es O o S;
- 10 R_2 es un fenil; naftil; cicloalquilo C_{3-6} ; heteroarilo; un residuo heterocíclico; fenil-alquilo C_{1-2} ; cicloalquilo C_{3-6} alquilo C_{1-2} ; heteroarilalquilo C_{1-2} ; residuo heterociclilalquilo C_{1-2} ; en donde cada uno puede ser sustituido en el anillo por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido por 1 a 5 átomos de flúor, cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} sustituido por 1 a 5 átomos de flúor, cicloalcoxi C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} alquilo C_{1-2} , ciano, fenil, y fenil sustituido por un hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido por 1 a 5 átomos de flúor, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} sustituido por 1 a 5 átomos de flúor, o ciano;
- 15 R_3 es $Z-X_2$ en donde Z es CH_2 , CHF o CF_2 y X_2 es OH o un residuo de fórmula (a)



en donde Z_1 es un enlace directo, CH_2 , CHF, CF_2 u O, y cada uno de R_5 y R_9 , independientemente, es un H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 átomos de halógeno; y

- 20 cada uno de R_4 y R_5 , independientemente, es un H; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 átomos de halógeno; o acilo;
- cada uno de R_6 y R_7 , independientemente, es un H; hidroxilo; halógeno; alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-4} ; cicloalcoxi C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} alquilo C_{1-2} ; o ciano; y
- n es 2 o 3;
- en la forma libre o en forma de sal.

- 25 2. Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_2 es un fenil; fenil sustituido por 1 o 2 halógeno, alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} ; cianofenil; naftil; o benzo[1,3]dioxol-5-il, en la forma libre o en la forma de sal.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde cada uno de R_6 y R_7 , independientemente, es hidrógeno, metoxi, metilo, o cloro en la forma libre o en la forma de sal.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde R_3 es CH_2-OH o $CH_2-OPO_3H_2$.
- 30 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal de este farmacéuticamente aceptable, para utilizar como un producto farmacéutico y para utilizar en la preparación de un medicamento.
6. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para esta.
- 35 7. Una combinación farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un co-agente.

8. Una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos o enfermedades mediadas por linfocitos, y para su uso en la prevención o tratamiento del rechazo agudo o crónico de trasplante o enfermedades autoinmunes o inflamatorias mediadas por la célula T, en un sujeto con necesidad de esta.

5