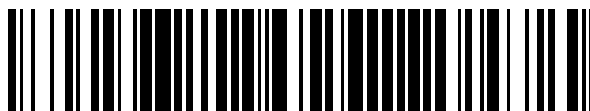


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 167**

51 Int. Cl.:

C07C 217/64	(2006.01)	C07F 9/6541	(2006.01)
C07D 231/56	(2006.01)	C07F 9/6558	(2006.01)
C07D 263/56	(2006.01)		
C07D 263/57	(2006.01)		
C07D 307/79	(2006.01)		
C07D 413/04	(2006.01)		
A61K 31/137	(2006.01)		
A61K 31/661	(2006.01)		
A61P 37/00	(2006.01)		
C07F 9/141	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04730225 .2**
96 Fecha de presentación: **29.04.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1622866**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.02.2006**

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

30 Prioridad:

30.04.2003 GB 0309946
19.12.2003 GB 0329501
19.12.2003 GB 0329494

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

05.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

05.12.2012

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH

72 Inventor/es:

ALBERT, RAINER;
EHRHARDT, CLAUS;
ETTMAYER, PETER;
HINTERDING, KLAUS;
HÖGENAUER, KLEMENS y
NUSSBAUMER, PETER

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 392 167 T3

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

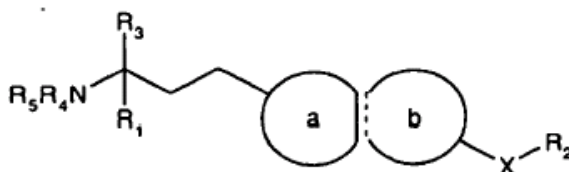
DESCRIPCIÓN

Derivados aminopropanol como moduladores del receptor esfingosina-1-fosfato.

La presente invención se relaciona con derivados amino-propanol, el proceso para su producción, sus usos y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

- 5 El documento JP 2002-316985 se refiere a compuestos benzotienilo 3,6-disustituídos inmunosupresores sin mostrar o aludir a especificidad para el receptor S1P1 de Esfingosina-1-Fosfato (S1P). Sanna et al., J. Biol. Chem. 279(1), p. 13839-48 (2004) que muestra que los agonistas S1 P3 pueden provocar bradicardia, en contraste con los agonistas S1P1.

En una primera realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I



en donde

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

X es O, CH₂, C=O o enlace directo;

- 15 R₂ es alquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido alquenilo C₁₋₇, alquinilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido cicloalquilo C₃₋₆, fenilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido, en donde el alquilo C₁₋₇ sustituido, alquenilo C₁₋₇, alquinilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₆ tiene 1 a 5 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido por 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₅, cicloalcoxi C₃₋₆-alquilo C₁₋₅, ciano, fenilo opcionalmente sustituido, feniloxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, residuo heterocíclico opcionalmente sustituido unido opcionalmente por medio de oxígeno; y en donde cada uno de fenilo, feniloxi, heteroarilo, heteroariloxi, el residuo heterocíclico unido opcionalmente por medio de oxígeno, se puede sustituir independientemente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de 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, ciano, fenilo, y fenil sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de 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, y ciano; o cada uno de fenilo, feniloxi, heteroarilo, heteroariloxi, residuo heterocíclico unido opcionalmente por medio de oxígeno se puede fusionar independientemente a un residuo heterocíclico;

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



en donde Z₁ es un enlace directo, CH₂, CHF, CF₂ o O, y cada uno de R₆ y R₇, independientemente, es H, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 átomos de halógeno, o bencilo; y cada uno de R₄ y R₅, independientemente, es H, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 átomos de halógeno, o acilo; y los anillos híbridos a y b juntos forman benzotienilo 2,5- o 2,6-disustituido, naftilo 2,6- o 2,7-disustituido, benzoxazolilo 2,5- o 2,6-disustituido, benzofurilo 2,5- o 2,6-disustituido, indolilo 1,4- o 1,5-disustituido, 3,6-indolilo o indolilo 2,6- N-sustituido; en forma libre o en forma de sal.

Alquilo o la unidad estructural de alquilo puede tener una cadena recta o ramificada. Cuando alquilo se sustituye por hidroxilo está preferiblemente en el átomo de carbono terminal. Alquenilo puede ser por ejemplo vinilo. Alquinilo puede ser por ejemplo propin-2-ilo. Acilo puede ser un residuo R-CO en donde R es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo o fenilalquilo C₁₋₄. Halógeno puede ser flúor, cloro o bromo, preferiblemente flúor o cloro.

Arilo puede ser fenilo, o naftilo.

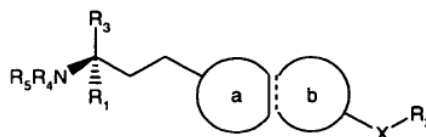
Heteroarilo puede ser un anillo aromático de 5 a 8 miembros que comprende 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, furilo, oxazolilo, isoxazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, o pirazolilo.

Residuo heterocíclico significa un anillo heterocíclico saturado o no saturado de 3 a 8, preferiblemente de 5 a 8 miembros que comprende 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, aziridinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo.

Ejemplos de los anillos hibridados a y b son por ejemplo naftilo; benzoxazilo; benzotiazilo; benzofurilo; indolilo; indolilo; o indolilo N-sustituido, por ejemplo N-alquilo C₁₋₄-indazilo, o por ejemplo N-aril-indolilo, en donde arilo es arilo opcionalmente sustituido por ejemplo bencilo, o bencilo opcionalmente sustituido mediante por ejemplo metoxi o nitro.

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

Cuando los compuestos de la fórmula I tienen centros asimétricos en la moléculas, se obtienen diversos isómeros ópticos. La presente invención también abarca enantiómeros, racematos, diastereoisómeros y mezclas de los mismos. Por ejemplo, el átomo de carbono central que lleva R₁, R₃ y NR₄R₅ puede tener la configuración R o S. Se prefieren de manera general los compuestos tienen la siguiente configuración tridimensional:



Más aún, cuando los compuestos de la fórmula I incluyen isómeros geométricos, la presente invención abarca los compuestos cis, los compuestos trans y mezclas de los mismos. Las consideraciones similares aplican en relación a los materiales de partida que exhiben los átomos de carbono asimétricos o enlaces insaturados como se mencionó anteriormente, por ejemplo los compuestos de la fórmula II, III o IV como se indica adelante.

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

1. X es O o enlace directo;

2. R₁ es C₃H o CH₂-OH;

3. R₂ es alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo, fenilalquilo sustituido, bifenilo, sustituido bifenilo, heteroarilo, o heteroarilo sustituido, por ejemplo alquilo C₃₋₇ o alquilo C₃₋₇ sustituido por 1 a 5 átomos de flúor; por ejemplo fenilo o fenilo sustituido, por ejemplo fenilo sustituido por hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido, por ejemplo trifluorometilo, alcoxi C₁₋₄, halógeno o ciano; por ejemplo bifenilo o sustituido bifenilo, por ejemplo bifenilo sustituido con alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido, por ejemplo trifluorometilo, alcoxi C₁₋₄, halógeno o ciano; por ejemplo heteroarilo sustituido por alquilo C₁₋₄ sustituido, por ejemplo trifluorometilo, ciano, o fenilo, por ejemplo tienilo sustituido por fenilo o furilo sustituido por fenilo;

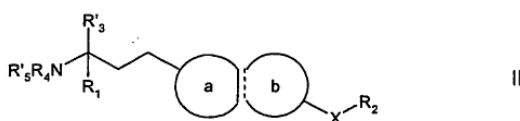
4. R₃ es CH₂-OH o CH₂OPO₃H₂;

5. cada uno de R₄ y R₅ es hidrógeno;

6. a y b juntos forman naftilo 2,6- o 2,7-disustituido, benzoxazolilo 2,5- o 2,6-disustituido, benzotienilo 2,5- o 2,6-disustituido, benzofurilo 2,5- o 2,6-disustituido, indolilo 1,4- o 1,5-disustituido, 3,6-indolilo, o 3,6-N-indolilo sustituido, por ejemplo 3,6-N-metil-indolilo.

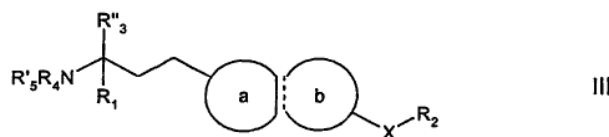
La presente invención también incluye un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I cuyo proceso comprende

a) para un compuesto de la fórmula I en donde R₃ es Z-X₂, X₂ es OH o un residuo de la fórmula (a), retirar el grupo protector presente en un compuesto de la fórmula II



en donde X, R₁, R₂ y R₄ son como se definió anteriormente, R'₃ es Z-X₂ en donde X₂ es OH y R'₅ es un grupo protector amino, o

b) para un compuesto de la fórmula I en donde R_3 es $Z-X_2$, X_2 es un residuo de la fórmula (a) en donde R_6 y R_7 son H, retirar los grupos protectores presentes en un compuesto de la fórmula III



en donde X, R_1 , R_2 , R_4 y R'_5 son como se definió anteriormente, y R'_3 es $Z-X_2$ en donde X_2 es un residuo de la fórmula (a')



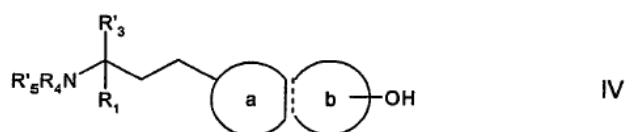
en donde Z_1 es como se definió anteriormente y cada uno de R'_6 o R'_7 es un grupo hidrolizable o hidrogenolizable o R'_6 y R'_7 forman juntos un residuo de puente divalente opcionalmente fusionado a un anillo (por ejemplo anillo benceno), y, cuando se requiera, convertir los compuestos de la fórmula I obtenidos en forma libre en la forma de sal deseada, o vice versa.

La etapa de proceso a) se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. El retiro de los grupos protectores amino se puede realizar de manera conveniente de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante hidrólisis, por ejemplo en un medio ácido, por ejemplo utilizando ácido clorhídrico. Ejemplos de grupos protectores para los grupos amino se describen por ejemplo como en "Protective Groups in Organic Synthesis" T.W. Greene, J.Wiley & Sons NY, 2nd ed., chapter 7, 1991, y referencia allí, por ejemplo bencilo, p-metoxibencilo, metoximetilo, tetrahidropiranilo, trialkilsililo, acilo, tert.-butoxi-carbonilo, benciloxycarbonilo, 9-fluorenil metoxi carbonilo, trifluoroacetilo, y similares.

En el residuo de la fórmula (a'), cada uno de R'_6 y R'_7 puede tener la significancia de por ejemplo alquilo, por ejemplo terc-butilo; fenilo o bencilo o forman juntos un sistema cíclico tal como en 1,5-dihidro-2,4,3-benzodioxafosfepina.

La etapa de proceso (b) se puede realizar de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante 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 un grupo terc-butilo. También se puede realizar mediante 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 las fórmulas V y VI, utilizados como materiales de partida, y sales de los mismos también son novedosos y forman parte de la invención.

La presente invención también incluye un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula II en donde X es O en la que el proceso comprende alquilar un compuesto de la fórmula IV



en donde R_1 , R'_3 , R_4 y R'_5 son como se definió anteriormente, para introducir el residuo deseado $-R_2$ mediante una alquilación. La alquilación de los compuestos de la fórmula IV se puede realizar de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante sustitución nucleófila, por ejemplo mediante reacción con un agente alquilante R_2-X_3 en donde X_3 es mesilato, tosilo, triflato, nosilato o un halógeno, por ejemplo cloruro, bromuro o yoduro. La alquilación también se puede llevar a cabo mediante el siguiente protocolo Mitsunobu utilizando R_2-OH (por ejemplo como se describe en Hughes, Organic Preparations and Procedures International 28, 127-64, 1996 o D.L. Hughes, Org. React. 42, 335, 1992), en solución o en síntesis de soporte de fase sólida, por ejemplo al unir el compuesto de la fórmula IV a una resina. Alternativamente, se puede utilizar trifenilfosfina o por ejemplo dietil azocarboxilato unido a una resina, por ejemplo poliestireno.

En la medida en que la producción de los materiales de partida no se describe particularmente, se conocen los compuestos o se pueden preparar análogamente a los métodos conocidos en la técnica o como se describe en los Ejemplos adelante.

Los siguientes Ejemplos son ilustrativos de la invención. No se corrigen los puntos de fusión (Pf).

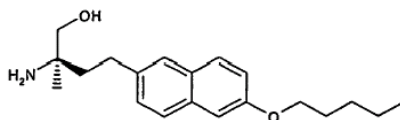
TA = temperatura ambiente

THF = tetrahidrofurano

AcOEt = acetato de etilo

DCM = diclorometano

Ejemplo 1: (R)-2-amino-2-metil-4-(6-pentiloxinaftalen-2-il)butan-1-ol



5

Se disuelve N-Boc-(R)-2-amino-2-metil-4-(6-pentiloxinaftalen-2-il)butan-1-ol (21 mg, 0.05 mmol) en solución de ácido clorhídrico metanólico y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se destila in vacuo, y el residuo se seca para obtener el compuesto del título como su sal de clorhidrato. RMN (CDCl₃/d₆DMSO = 2/1) δ 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.07-7.17 (m, 2H), 4.06 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.78-2.88 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.38-1.53 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 0.95 (t, J = 7 Hz, 3H). ESI+ MS: m/z = 316.5 (MH)⁺.

10

Se puede sintetizar N-Boc-(R)-2-amino-2-metil-4-(6-pentiloxinaftalen-2-il)butan-1-ol como sigue:

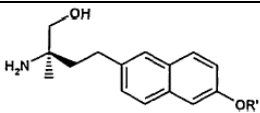
15

20

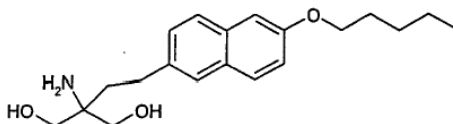
Una mezcla de (R)-2-amino-2-metil-4-(6-hidroxinaftalen-2-il)butan-1-ol de N-Boc protegido (485 mg, 1.17 mmol), carbonato de potasio (300 mg, 2.17 mmol), 1-yodopentano (184 ml, 1.2 mmol), y acetona (6 ml) se calienta hasta reflujo durante la noche. El solvente se destila, y el residuo se somete a partición entre agua y AcOEt. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra in vacuo. La cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt = 2/1) da el compuesto del título puro como aceite incoloro. RMN (CDCl₃) δ 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 1.6 + 8.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 2.5 + 8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.06 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.67-2.86 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 1H), 1.9-2.01 (m, 1H), 1.8-1.89 (m, 2H), 1.36-1.55 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.26 (s, 3H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹H RMN (CDCl₃/d₆DMSO = 2/1): 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.07-7.17 (m, 2H), 4.06 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.78-2.88 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.38-1.53 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 0.95 (t, J = 7 Hz, 3H).

Ejemplos 2 a 9: Los ejemplos mostrados en la Tabla 1 se preparan como se describe en el ejemplo 1.

25 Tabla 1:

Ej.	 En donde R'	¹ H-RMN en d ₆ DMSO si no se indica de otra forma
2	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	7.8 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.3 + 1.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.9 + 2.4 Hz, 1H), 5.58 (br.s, 1H), 4.12 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.45-3.6 (m, 2H), 2.79 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 1.78-1.99 (m, 4H), 1.3-1.56 (m, 8H), 1.29 (s, 3H), 0.94 (t, J = 7 Hz, 3H)
3	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.3 + 1.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.9 + 2.3 Hz, 1H), 5.55 (br.s, 1H), 4.10 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.42-3.6 (m, 2H), 2.77 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 1.76-1.99 (m, 4H), 1.65 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.34-1.43 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 0.94 (t, J = 6.6 Hz, 6H)
4	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	7.77 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.3 + 1.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.9 + 2.4 Hz, 1H), 4.60 (br.s, 1H), 4.06 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.65-2.84 (m, 2H), 1.82 (sex, J = 7.2 Hz, 2H), 1.59-1.68 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.03 (s, 3H)

5	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	7.93 (br s, residual NH ₃ +signal) 7.67-7.61 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 9 Hz, 2 Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 4.05 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.82-2.73 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7 Hz, 3H) in CDCl ₃ /d ₄ -MeOH = 30/1
6	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ CF ₃	7.83 (br s, 3H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9 Hz, 2 Hz, 1H), 5.50 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 14 Hz, 2H), 3.51-3.38 (m, 2H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.48-2.30 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.22 (s, 3H)
7	-CH ₂ -ciclopropilo	7.78 (br.s, 3H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4 + 1.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.9 + 2.4 Hz, 1H), 5.49 (br.s, 1H), 3.89 (d, J = 7 Hz, 2H), 3.37-3.53 (m, 2H), 2.71 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.77-1.94 (m, 2H), 1.21-1.34 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.55-0.63 (m, 2H), 0.32-0.38 (m, 2H)
8	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	7.88 (br.s., 3H), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4 + 1.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.9 + 2.5 Hz, 1H), 5.51 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.39-3.54 (m, 2H), 2.72 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.38-2.53 (m, 2H), 1.78-2.04 (m, 4H), 1.23 (s, 3H)
9	-CH ₂ -ciclohexilo	7.83 (br.s., 3H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4 + 1.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.9 + 2.4 Hz, 1H), 5.51 (t, J = 5 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.38-3.54 (m, 2H), 2.71 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 1.62-1.94 (m, 8H), 1.02-1.32 (m, 5H), 1.22 (s, 3H)

Ejemplo 10: 2-Amino-2-[2-(6-pentiloxi-naftalen-2-il)-etil]-propano-1,3-diol

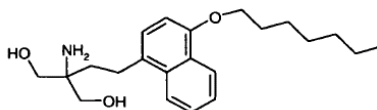
5 Se disuelve 2,2-di(hidroxitometil)-3-(6-pentiloxinaftaleno-2-il)-propargilamina (53 mg, 0.12 mmol) en AcOEt, cargado con paladio sobre carbono (10 mg) e hidrógeno y se agita durante 5 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtra sobre Celita, y el solvente se destila para dar el compuesto del título puro. ¹H RMN (d₆DMSO, base libre): 7.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4 + 1.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.9 + 2.5 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.28-3.35 (m, 4H), 2.67-2.73 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 2H), 1.52-1.6 (m, 2H), 1.3-1.48 (m, 4H), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

10 Se puede sintetizar 2,2-di(hidroxitometil)-3-(6-pentiloxinaftaleno-2-il)-propargilamina como sigue:

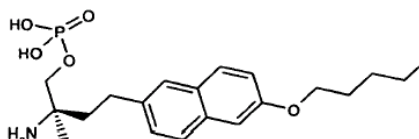
se disuelve N-acetil-2,2-di(acetoximetil)-3-(6-pentiloxinaftaleno-2-il)-propargilamina (33 mg, 0.07 mmol) en metanol y se trata con exceso de NaOH 1 N. La mezcla se calienta hasta reflujo durante 5 h y luego se acidifica con HCl 1 N. La sal de clorhidrato precipitada se recolecta mediante filtración y se obtiene en forma pura después de lavado con agua. La base libre se puede obtener mediante tratamiento con base y extracción con AcOEt. Pf (HCl) 199 ° C, descomposición; Pf (base libre) 144-147 ° C.

Se puede sintetizar N-acetil-2,2-di(acetoximetil)-3-(6-pentiloxinaftaleno-2-il)-propargilamina como sigue:

20 se mezclan 2-Bromo-6-pentiloxinaftaleno (84 mg, 0.3 mmol), N-acetil-2,2-di(acetoximetil)-propargilamina (69 mg, 0.3 mmol), tetrakis-trifenilfosfina paladio (17 mg, 0.01 mmol), yoduro coproso (5 mg, 0.03 mmol), y trietilamina (0.12 ml) en DMF seco (1 ml) y se calientan a 100 ° C durante la noche bajo atmósfera de argón. Después de enfriado la mezcla se somete a partición entre agua y AcOEt, y la capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/AcOEt = 2/3) produce el compuesto del título puro, pf 106-109 ° C.

Ejemplo de Referencia 11: 2-Amino-2-[2-(4-heptiloxi-naftalen-1-il)-etil]-propano-1,3-diol

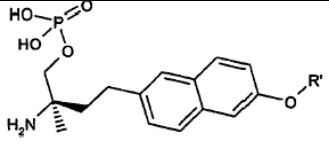
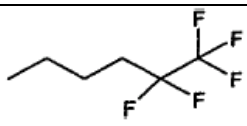
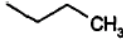
El compuesto del título se prepara como se describe en el ejemplo 10 utilizando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CDCl_3 , base libre): 8.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.43-7.56 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.1 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.69 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.6 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.98-3.07 (m, 2H), 1.78-1.96 (m, 4H), 1.5-1.62 (m, 2H), 1.35-1.46 (m, 6H), 0.9 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

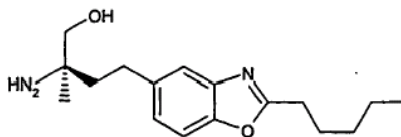
Ejemplo 12: mono-[(R)-2-amino-2-metil-4-(6-pentiloxinaftalen-2-il)but-1-il] éster de ácido fosfórico

Se disuelve (R)-2-amino-2-metil-4-(6-pentiloxinaftalen-2-il)butan-1-ol N-Boc protegido (60 mg, 0.14 mmol) en THF seco y se trata con tetrazol (30 mg, 0.42 mmol) y di-t-butyl-N,N-diisopropilfosforamida (78 mg, 0.28 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante la noche bajo argón, y luego se agrega solución de peróxido de hidrógeno acuoso (160 ml de una solución al 30% en agua, 1.4 mmol). Después de una hora adicional, la mezcla se trata con exceso de solución de tiosulfato de sodio acuosa seguido por extracción con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y solución salina, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran in vacuo. La cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt = 2/1) proporciona di-t-butyl éster de ácido fosfórico puro (R)-2-amino-2-metil-4-(6-pentiloxinaftalen-2-il)but-1-il éster: RMN (CDCl_3) δ 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.4 + 1.7$ Hz, 1H), 6.99-7.06 (m, 2H), 4.79 (br. s, 1H), 4.02 (dd, $J = 10 + 5.5$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.82 (dd, $J = 10 + 5.5$ Hz, 1H), 2.6-2.72 (m, 2H), 2.04-2.17 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 2H), 1.43 (s, 18 H), 1.37 (s, 9H), 1.28-1.45 (m, 4H), 1.31 (s, 3H), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz). Este intermedio (54 mg, 0.089 mmol) se agita con ácido clorhídrico metanólico saturado durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se destila, y el residuo se somete a purificación mediante HPLC produciendo mono-[(R)-2-amino-2-metil-4-(6-pentiloxinaftalen-2-il)but-1-il] éster de ácido fosfórico como polvo incoloro. pf 266-267 ° C. ^1H RMN ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{DCI} = 10/1$): 7.7 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.4 + 1.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.1 (dd, $J = 9 + 2.5$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 11.1 + 5.1$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.04 (dd, $J = 11.1 + 4.6$ Hz, 1H), 2.78-2.9 (m, 2H), 1.98-2.16 (m, 2H), 1.8-1.87 (m, 2H), 1.39-1.55 (m, 4H), 1.45 (s, 3H), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

Ejemplos 13 y 14: Los ejemplos mostrados en la Tabla 2 se preparan como se describe en el ejemplo 12.

Tabla 2:

Ej.	 En donde R'	^1H -RMN y datos MS
13		^1H -RMN (d_6 -DMSO/ $\text{DCI} = 30/1$): 7.74 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.33 (dd, $J = 2$ Hz, 9 Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 3$ Hz, 9 Hz, 1H), 4.14 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.48-2.35 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 4H), 1.30 (s, 3H). MS (ESI $^{+}$): 486.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$
14		^1H RMN (CD_3OD), señales seleccionadas: 7.17 (d, $J = 2.6$ Jz, 1H), 7.1 (dd, $J = 2.6 + 9$ Hz, 1H), 4.03 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.78-1.84 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); MS-ESI $^{+}$: 368 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Ejemplo 15: (R)-2-Amino-2-metil-4-(2-pentil-benzoxazol-5-il)-butan-1-ol**Método A:**

Una solución de terc-butil éster de ácido [(R)-1-Hidroximetil-1-metil-3-(2-pentil-benzoxazol-5-il)-propil]-carbámico (31 mg, 0.079 mmol) en éter de dietilo (2 ml) se trata con HCl 2M en éter de dietilo y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene mediante la adición de una solución de 28 % de hidróxido de amonio acuoso (2 ml), metanol (2 ml) y DCM (1 ml). Después de la evaporación de los solventes en vacío el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/ 28 % de NH₄OH : 9/1/0.1). La cristalización a partir de n-pentano proporciona el compuesto del título como un sólido incoloro. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 7.52 (d, J = 7.9 Hz; 1H), 7.45 (s; 1H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz; 1H), 3.30 (bs; 2H), 2.88 (bs; 2H), 2.77-2.55 (m; 2H), 1.78 (bs; 2H), 1.63 (bs; 2H), 1.32 (bs; 4H), 1.03 (s; 3H), 0.85 (bs; 3H).

Preparación de terc-butil éster de ácido [(R)-1-Hidroximetil-1-metil-3-(2-pentil-benzoxazol-5-il)-propil]-carbámico

Una solución de terc-butil éster de ácido [(R)-3-(3-Amino-4-hidroxi-fenil)-1-hidroximetil-1-metil-propil]-carbámico (500 mg, 1.61 mmol) y clorhidrato de etil éster de ácido hexanimídico (318mg, 1.77 mmol) en DCM (6 ml) se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La evaporación del solvente en vacío se seguido por cromatografía en gel de sílice (eluyente: DCM/ metanol 40/1). Las fracciones que contienen el producto se agrupan y se evaporan en vacío. La cristalización a partir de pentano proporciona el compuesto del título como un sólido incoloro. pf: 92.7 92.6

Preparación de terc-butil éster de ácido [(R)-3-(3-Amino-4-hidroxi-fenil)-1-hidroximetil-1-metil-propil]-carbámico

Una solución purgada con argón de terc-butil éster de ácido [(R)-1-Hidroximetil-3-(4-hidroxi-3-nitro-fenil)-1-metilpropil]-carbámico (3.02 g, 8.87 mmol) en etanol (40 ml) se trata con 10 % de Pd sobre carbón activado (0.5g). El argón se reemplaza por hidrógeno y la reacción se deja proceder bajo presión atmosférica durante 2 horas. La suspensión de la reacción se filtra y el filtrado se evapora hasta secado en vacío. La cromatografía en gel de sílice (eluyente: DCM/ metanol 20/1 a 10/1) seguido por la cristalización a partir de éter de dietilo proporciona el compuesto del título como cristales incoloros. pf 122.1/ 123.0 ° C

Preparación de terc-butil éster de ácido [(R)-1-Hidroximetil-3-(4-hidroxi-3-nitro-fenil)-1-metil-propil]-carbámico

Una solución de terc-butil éster de ácido [(R)-1-Hidroximetil-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-propil]-carbámico (5,298 g, 17.936 mmol) en etanol seco (27 ml) se trata con Fe(NO₃)₃ 3.9 H₂O (5.797 g, 14.348 mmol) y se agita durante 2 horas a 40° C mientras se cambia el color de un azul oscuro a un marrón rojizo. Después de enfriado a temperatura ambiente la mezcla de reacción se distribuye entre HCl 1 N (200 ml) y DCM (200 ml). La capa acuosa se lava dos veces con DCM y las capas orgánicas combinadas se secan de MgSO₄ y se concentran en vacío. La cromatografía de destello (eluyente: DCM/ metanol 40/1) proporciona el compuesto del título como un sólido amorfo amarillento. ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10.45 (s; 1H), 7.92 (d, J = 2.2 Hz; 1H), 7.45 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz; 1H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz; 1H), 3.68 (m; 2H), 2.73-2.52 (m; 2H), 2.10-1.8 (m; 2H), 1.45 (s; 9H), 1.23 (s; 3H).

Método B:

Se suspende borohidruro de sodio (262 mg, 6.925 mmol) en etanol seco (7 ml), se enfría a -10° C, se trata con CaCl₂ (284 mg, 3.4625 mmol) y se agita durante 45 minutos mientras se calienta a 0° C. Se agrega una solución de metil éster de ácido (R)-2-Amino-2-metil-4-(2-pentil-benzoxazol-5-il)-butírico (147 mg, 0.462) en etanol seco (2 ml) a la suspensión de reacción y se agita durante 2 horas a 8-10° C. El precipitado se recolecta en un embudo de sinterización y se lava con etanol. El filtrado y los lavados de etanol se combinan y se concentran en vacío. El residuo se distribuye entre NaOH acuoso 1 N y cloroformo. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra en vacío. La cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/28 % de NH₄OH : 9/1/0.1) proporciona el compuesto del título como un sólido incoloro amorfo.

Preparación de metil éster de ácido (R)-2-Amino-2-metil-4-(2-pentil-benzoxazol-5-il)-butírico

Una suspensión de metil éster de ácido (R)-2-Amino-4-(3-hexanoilamino-4-hidroxi-fenil)-2-metil-butírico de sal de ácido trifluoro acético (460 mg, 1.02 mmol) en tolueno seco se calienta bajo presión (optimizador Emrys de microondas) a 200° C durante 10 minutos. Después de enfriado a temperatura ambiente la mezcla de reacción se distribuye entre AcOEt y una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 10/1) proporciona el compuesto del título como un sólido incoloro amorfo. ¹H-RMN (DMSO-d₆): 7.51 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.42 (d, J = 1.2 Hz; 1H), 7.12 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz; 1H), 3.60 (s; 3H), 2.88 (t, J = 7.4 Hz; 2H), 2.71-2.63/ 2.58-2.50 (m; 2H), 1.92 (bs; 2H), 1.90-1.82/ 1.80-1.73 (m; 2H), 1.43-1.28 (m; 4H), 1.22 (s; 3H), 0.85 (m; 3H).

Preparación de metil éster de ácido (R)-2-Amino-4-(3-hexanoilamino-4-hidroxi-fenil)-2-metil-butírico de sal de ácido trifluoro acético

Bajo una atmósfera de argón, una solución al -70° C de (S)-2-Isopropil-3,6-dimetoxi-5-metil-2,5-dihidro-pirazina (652.5 ml, 3.291 mmol) en THF seco (7 ml) se trata con una solución de n-butil litio en n-hexano (2.1 ml de una solución 1.6M, 3.29 mmol). Después de agitar durante 10 minutos se agrega una solución de 5-(2-yodo-etil)-2-pentil-benzoxazol (753 mg, 2.19 mmol) en THF seco (5 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 90 minutos a -65° C seguido por 2 horas a 0-5° C. La reacción se distribuye entre AcOEt y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra en vacío. La cromatografía de destello en gel de sílice (pentano/éter de dietilo 4/1) proporciona el 5-[2-((2R,5SF5-Isopropil-3,6-dimetoxi-2-metil-2,5-dihidro-pirazin-2-il)-etil)]-2-pentil-benzoxazol crudo. El producto crudo se disuelve en acetonitrilo (21 ml) y se trata con agua (21 ml) y ácido trifluoroacético (450 ml) y se agita durante 3 días a temperatura ambiente. Los solventes se retiran en vacío y el compuesto del título se obtiene después de cromatografía de fase inversa (Waters, C-18, eluyente: el gradiente de agua/ acetonitrilo contiene 0.1 % de ácido trifluoroacético) como un sólido amorfo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.50 (s; 1H), 6.98 (s; 1H); 8.86/ 6.83 (2 singuletes amplios; 2H), 3.71 (s; 3H), 2.75-2.35 (m; 4H), 2.20 (amplio s; 2H), 1.70 (amplio s; 2H), 1.61 (s; 3H), 1.40.1.20 (m; 4H), 0.90 (m; 3H).

Preparación de 5-(2-yodo-etil)-2-pentil-benzoxazol

Bajo una atmósfera de argón, una solución al 0° C de 2-(2-pentil-benzoxazol-5-il)-etanol (1.63 g, 6.99 mmol) en THF seco (49 ml) se trata con trifetil fosfina (2.018g, 7.693 mmol) e imidazol (1.05 g, 15.38 mmol). Después que se agrega disolución de yoduro completa (1.95 g, 7.69 mmol) en porción pequeña de tal manera que la temperatura de la reacción nunca excede 4° C. Después de agitar durante 3 horas a 0° C la mezcla de reacción se distribuye entre éter de dietilo y clorhidrato de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se evapora en vacío, se suspende en éter de dietilo, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. La cromatografía en gel de sílice (eluyente: pentano/éter de dietilo 4/1) seguido por la cristalización a partir de pentano proporciona el compuesto del título como cristales incoloros. pf: 47.7/ 48.7 ° C

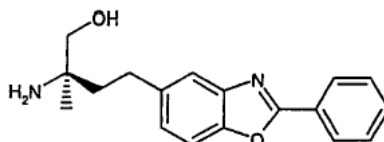
Preparación de 2-(2-pentil-benzoxazol-5-il)-etanol

Una solución de ácido (2-pentil-benzoxazol-5-il)-acético (2.11 g, 8.53 mmol) en ortoacetato de trietilo (4.67 ml, 25.6 mmol) se calienta bajo presión (en tres porciones en el optimizador Emrys de microondas) a 180 ° C durante 8 minutos. Después de enfriado a temperatura ambiente la mezcla de reacción se distribuye entre AcOEt y hidrogen carbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se lava dos veces con agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra en vacío. Se disuelven 1.88 g del etil éster de ácido (2-pentil-benzoxazol-5-il)-acético crudo (2.31 g, 99 %) en etanol seco (43 ml) y se agrega a una solución de Ca(BH₄)₂ (preparado a partir de borohidruro de sodio (3.87g, 102.4 mmol) se suspende en etanol seco (130 ml), se enfría a -10 ° C, se trata con CaCl₂ (5.68g, 51.2 mmol) y se agita durante 45 minutos mientras se calienta a 0° C). Después de agitar durante 2 horas a 8° C la mezcla de reacción se filtra y el precipitado se lava con etanol. El filtrado se combina con los lavados y se concentra en vacío, se trata con MeOH y se concentra de nuevo. La cromatografía en gel de sílice (eluyente: DCM/ metanol 10/1) proporciona el compuesto del título como sólido incoloro. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 7.51 (d, J = 8.1 Hz; 1H), 7.49 (s; 1H), 7.16 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz; 1H), 4.60 (t, J = 5.2 Hz; 1H), 3.61 (m; 2H), 2.88 (t, J = 7.4 Hz; 2H), 2.80 (t, J = 7.0 Hz; 2H), 1.76 (m; 2H), 1.30 (m; 4H), 0.85 (m; 3H).

Preparación de ácido (2-pentil-benzoxazol-5-il)-acético

Una solución de ácido (3-amino-4-hidroxi-fenil)-acético (4.65 g, 27.8 mmol) en metanol (79 ml) se trata con clorhidrato de etil éster de ácido hexanimídico (5.00 g, 27.8 mmol) y se agita durante 14 horas a temperatura ambiente. El solvente se evapora en vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: DCM/metanol 10/1). La cristalización a partir de ciclohexano/n-pentano proporciona el compuesto del título como cristales incoloros. pf: 58.2/ 57.1 ° C

Ejemplo 16: (R)-2-Amino-2-metil-4-(2-fenil-benzoxazol-5-il)-butan-1-ol

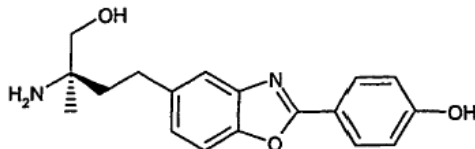


El compuesto del título se prepara como un sólido incoloro como en el Ejemplo 15 (Método A) utilizando terc-butil éster de ácido [(R)-1-hidroximetil- 1-metil-3-(2-fenil-benzoxazol-5-il)-propil]-carbámico. pf. 127.9-128.1° C ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8.18 (m; 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz; 1H), 7.60 (m; 3H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz; 1H), 4.57 (s; 1H), 3.15 (s; 2H), 2.72 (m; 2H), 1.58 (m; 2H), 0.97 (s; 3H).

Preparación de terc-butil éster de ácido [(R)-1-Hidroximetil-1-metil-3-(2-fenil-benzoxazol-5-il) propil]-carbámico

El compuesto del título se prepara como en el Ejemplo 15 utilizando clorhidrato de etil éster de ácido benzimidico. pf: 205.8/204.7 ° C

Ejemplo 17: (R)-2-Amino-2-metil-4-[2-(4-hidroxifenil)-benzoxazol-5-il]-butan-1-ol

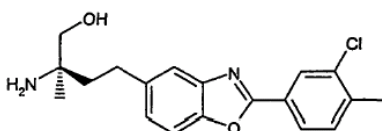


- 5 El compuesto del título se prepara como un sólido incoloro como en el Ejemplo 15 (Método A) utilizando el material de partida apropiado. pf 229.3-231.2 ° C $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 8.00 (d, J = 8.8 Hz; 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz; 1H), 7.55 (s; 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz; 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz; 2H), 5.51 (s; 1H), 3.47 (m; 2H), 2.73 (m; 2H), 1.85 (m; 2H), 1.22 (s; 3H).

Preparación de terc-butil éster de ácido {(R)-1-Hidroximetil-1-metil-3-[2-(4-hidroxifenil)-benzoxazol-5-il]}-carbámico

- 10 El compuesto del título se prepara como en el Ejemplo 15 utilizando clorhidrato de etil éster de ácido 4-hidroxibenzimidico. pf 136.5/133.2 ° C.

Ejemplo 18: (R)-2-Amino-4-[2-(3-cloro-4-metil-fenil)-benzoxazol-5-il]-2-metil-butan-1-ol

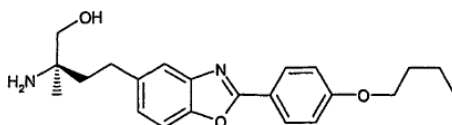


- 15 El compuesto del título se prepara como un sólido incoloro como en el Ejemplo 15 (Método A) utilizando el material de partida apropiado. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 8.13 (s; 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz; 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz; 1H), 7.58 (m; 2H), 7.26 (d, J = 8.4Hz; 1H), 4.56 (s; 1H), 3.15 (s; 2H), 2.72 (m; 2H), 2.42 (s; 1H), 1.57 (m; 2H), 0.97 (s; 3H).

Preparación de terc-butil éster de ácido {(R)-3-[2-(3-Cloro-4-metil-fenil)-benzoxazo/-5-il]-1-hidroximetil -1-metil-propil}-carbámico

- 20 El compuesto del título se prepara como en el Ejemplo 15 utilizando clorhidrato de etil éster de ácido 3-Cloro-4-metilbenzimidico. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 8.13 (d, J = 1.7 Hz; 1H), 8.02 (dd, J = 1.7, 7.9 Hz; 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz; 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz; 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz; 1H), 7.56 (s; 1H), 7.24 (dd, J = 1.7, 8.4 Hz; 1H), 6.25 (s; 1H), 4.71 (m; 1H), 3.40 (m; 2H), 2.62 (m; 2H), 2.42 (s; 3H), 1.95 (m; 1H), 1.82 (m; 1H), 1.39 (s; 9H), 1.18 (s; 3H).

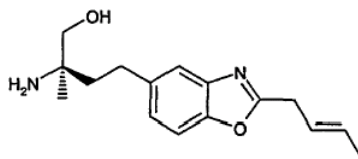
Ejemplo 19: (R)-2-Amino-4-[2-(4-butoxi-fenil)-benzoxazol-5-il]-2-metil-butan-1-ol



- 25 El compuesto del título se prepara como un sólido incoloro como en el Ejemplo 15 (Método A) utilizando el material de partida apropiado. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 8.09 (d, J = 8.8 Hz; 2H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.52 (s; 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz; 2H), 4.56 (s; 1H), 4.07 (t; J = 6.5 Hz; 2H), 3.15 (s; 2H), 2.70 (m; 2H), 1.72 (m; 2H), 1.56 (m; 2H), 1.42 (m; 2H), 0.95 (s; 3H), 0.92 (t, J = 6.5Hz; 3H).

- 30 Preparación de terc-butil éster de ácido {(R)-3-[2-(4-Butoxi-fenil)-benzoxazol-5-il]-1-hidroximetil-1-metilpropil}-carbámico

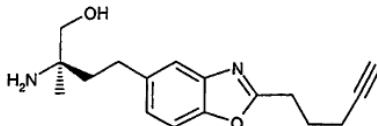
El compuesto del título se prepara como en el Ejemplo 15 utilizando clorhidrato de etil éster de ácido 4-Butoxi-benzimidico. pf 152.1/ 152.5 ° C

Ejemplo 20: (R)-2-Amino-4-[(E)-2-but-2-enil]-benzoxazol-5-il]-2-metil-butan-1-ol

El compuesto del título se prepara como un sólido incoloro como en el Ejemplo 15 (Método A) utilizando el material de partida apropiado. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 7.51 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.43 (s; 1H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 5.66 (m; 2H), 4.57 (s; 1H), 3.63 (m; 2H), 3.16 (s; 2H), 2.68 (m; 2H), 1.68 (s; 3H), 1.54 (m; 2H), 0.96 (s; 3H).

Preparación de terc-butil éster de ácido {(R)-3-[(E)-2-But-2-enil]-benzoxazol-5-il]-1-hidroximetil-1-metil-propil}-carbámico

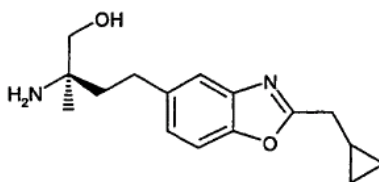
El compuesto del título se prepara como en el Ejemplo 15 utilizando clorhidrato de etil éster de ácido (E)-Pent-3-enimídico. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 7.52 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.42 (s; 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 6.23 (s; 1H), 5.16 (m; 2H), 4.69 (s; 1H), 3.62 (m; 2H), 3.38 (m; 2H), 2.58 (m; 2H), 1.92/ 1.78 (m; 2H), 1.66 (s; 3H), 1.66 (m; 2H), 1.38 (s; 9H), 1.15 (s; 3H).

Ejemplo 21: (R)-2-Amino-2-metil-4-(2-pent-4-inil-benzoxazol-5-il)-butan-1-ol

El compuesto del título se prepara como un sólido incoloro como en el Ejemplo 15 (Método A) utilizando el material de partida apropiado. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 7.52 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.45 (s; 1H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 4.54 (s; 1H), 3.14 (s; 2H), 2.98 (t, J = 7.3 Hz; 2H), 2.81 (s; 1H), 2.67 (m; 2H), 2.30 (m; 2H), 1.95 (m; 2H), 1.53 (m; 2H), 0.95 (s; 3H).

Preparación de terc-butil éster de ácido [(R)-1-Hidroximetil-1-metil-3-(2-pent-4-inil-benzoxazol-5-il)-propil]-carbámico

El compuesto del título se prepara como en el Ejemplo 15 utilizando clorhidrato de etil éster de ácido hex-5-inimídico. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 7.52 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.43 (s; 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 6.23 (s; 1H), 4.69 (s; 1H), 3.38 (s; 2H), 2.98 (t, J = 7.3 Hz; 2H), 2.80 (s; 1H), 2.58 (m; 2H), 2.30 (m; 2H), 1.95 (m; 2H), 1.92/ 1.78 (m; 2H), 1.37 (s; 9H), 1.16 (s; 3H).

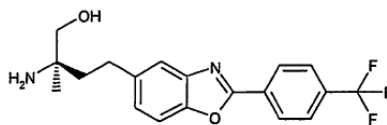
Ejemplo 22: (R)-2-Amino-4-(2-ciclopropilmetil-benzoxazol-5-il)-2-metil-butan-1-ol

El compuesto del título se prepara como un sólido incoloro como en el Ejemplo 15 (Método A) utilizando el material de partida apropiado. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 7.52 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.45 (s; 1H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 4.56 (s; 1H), 3.14 (s; 2H), 2.82 (d, J = 7.0 Hz; 2H), 2.67 (m; 2H), 1.54 (m; 2H), 1.14 (m; 1H); 0.95 (s; 3H), 0.54 (m; 2H), 0.27 (m; 2H).

Preparación de terc-butil éster de ácido [(R)-3-(2-Ciclopropilmetil-benzoxazol-5-il)-1-hidroximetil-1-metilpropil]-carbámico

El compuesto del título se prepara como en el Ejemplo 15 utilizando clorhidrato de etil éster de ácido 2-ciclopropil-acetimídico. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 7.52 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.43 (s; 1H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 6.23 (s; 1H), 4.70 (s; 1H), 3.38 (s; 2H), 2.82 (d, J = 7.0 Hz; 2H), 2.58 (m; 2H), 1.93/ 1.80 (m; 2H), 1.38 (s; 9H), 1.16 (m; 4H); 0.52 (s; 3H), 0.27 (m; 2H).

Ejemplo 23: ((R)-2-Amino-2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-benzoxazol-5-il]-butan-1-ol



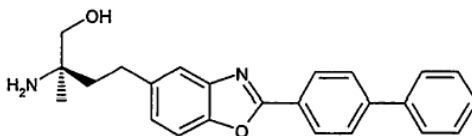
El compuesto del título se prepara como un sólido incoloro como en el Ejemplo 15 (Método A) utilizando el material de partida apropiado. ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 8.37 (d, J = 8.2 Hz; 2H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz; 2H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.64 (s; 3H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 4.58 (s; 1H), 3.16 (s; 2H), 2.72 (m; 2H), 1.57 (m; 2H); 0.96 (s; 3H).

- 5 Preparación de terc-butil éster de ácido {(R)-1-Hidroximetil-1-metil-3-[2-(4-trifluorometilfenil)-benzoxazol-5-il]-}carbámico

El compuesto del título se prepara como en el Ejemplo 15 utilizando clorhidrato de etil éster de ácido 4-trifluorometil benzimidico. ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 8.37 (d, J = 8.2 Hz; 2H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz; 2H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.62 (s; 3H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 6.26 (s; 1H), 4.72 (s; 1H), 3.40 (s; 2H), 2.63 (m; 2H), 1.95/ 1.83 (m; 2H); 1.39 (s; 9H), 1.18 (s; 3H).

10

Ejemplo 24: (R)-2-Amino-4-(2-bifenil-4-il-benzoxazol-5-il)-2-metil-butan-1-ol



El compuesto del título se prepara como un sólido incoloro como en el Ejemplo 15 (Método A) utilizando el material de partida apropiado. ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 8.23 (d, J = 8.2 Hz; 2H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz; 2H), 7.71 (d, J = 7.4 Hz; 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz; 1H), 7.55 (s; 1H), 7.46 (m; 1H), 7.38 (m; 1H), 7.22 (d; J = 8.4 Hz; 1H), 3.22 (m; 2H), 2.72 (m; 2H), 1.64 (m; 2H), (s; 3H).

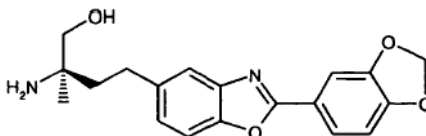
15

Preparación de terc-butil éster de ácido [(R)-3-(2-Bifenil-4-il-benzoxazol-5-il)-1-hidroximetil-1-metil-propil]-carbámico

El compuesto del título se prepara como en el Ejemplo 15 utilizando clorhidrato de etil éster de ácido bifenil-4-carboximídico. ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 8.25 (d, J = 8.3 Hz; 2H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz; 2H), 7.77 (d, J = 7.4 Hz; 2H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz; 1H), 7.58 (s; 1H), 7.51 (m; 1H), 7.43 (m; 1H), 7.23 (d; J = 8.4 Hz; 1H), 6.25 (s; 1H), 4.72 (s; 1H), 3.40 (m; 2H), 2.64 (m; 2H), 1.96/1.83 (m; 2H), 1.89 (s; 9H), 1.18 (s; 3H).

20

Ejemplo de Referencia 25: (R)-2-Amino-4-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-benzoxazol-5-il)-2-metil-butan-1-ol



El compuesto del título se prepara como un sólido incoloro como en el Ejemplo 15 (Método A) utilizando el material de partida apropiado. ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 7.73 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz; 1H), 7.60 (s; 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.54 (s; 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz; 1H), 6.15 (s; 2H), 4.55 (s; 1H), 3.15 (s; 2H), 2.70 (m; 2H), 1.57 (m; 2H), 0.95 (s; 3H).

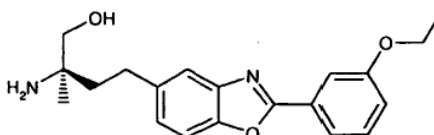
25

Preparación de terc-butil éster de ácido [(R)-3-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-benzoxazol-5-il)-1-hidroximetil-1-metilpropil]-carbámico:

El compuesto del título se prepara como en el Ejemplo 15 utilizando clorhidrato de etil éster de ácido 2-benzo[1,3]dioxol-5-carboximídico. ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 7.73 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz; 1H), 7.61 (s; 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.50 (s; 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz; 1H), 6.24 (s; 1H), 6.15 (s; 2H), 4.71 (s; 1H), 3.39 (m; 2H), 2.62 (m; 2H), 1.95/ 1.81 (2m; 2H), 1.40 (s; 9H), 1.18 (s; 3H).

30

Ejemplo 26: (R)-2-Amino-4-[2-(3-etoxi-fenil)-benzoxazol-5-il]-2-metil-butan-1-ol



35

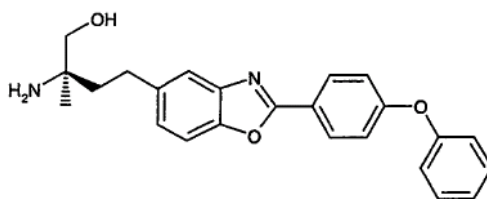
El compuesto del título se prepara como un sólido incoloro como en el Ejemplo 15 (Método A) utilizando el material de partida apropiado. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 7.74 (d, J = 7.8 Hz; 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.63/ 7.57 (2s; 2H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz; 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.16 (m; 1H), 4.56 (s; 1H), 4.13 (q, J = 7.0 Hz; 2H), 3.16 (s; 2H), 2.71 (m; 2H), 1.57 (m; 2H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz; 3H), 0.96 (s; 3H).

- 5 Preparación de terc-butil éster de ácido {(R)-3-[2-(3-Etoxi-fenil)-benzoxazol-5-il]-1-hidroximetil-1-metilpropil}-carbámico:

El compuesto del título se prepara como en el Ejemplo 15 utilizando clorhidrato de etil éster de ácido 3-etoxi-benzimidico. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 7.74 (d, J = 7.8 Hz; 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.64/ 7.55 (2s; 2H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz; 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.16 (m; 1H), 6.24 (s; 1H), 4.72 (m; 1H), 4.13 (q, J = 7.0 Hz; 2H), 3.40 (m; 2H), 2.63 (s; 2H), 1.96/ 1.82 (m; 2H), 1.40 (s; 9H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz; 3H), 1.18 (s; 3H).

10

Ejemplo 27: (R)-2-Amino-2-metil-4-[2-(4-fenoxi-fenil)-benzoxazol-5-il]-butan-1-ol



El compuesto del título se prepara como un sólido incoloro como en el Ejemplo 15 (Método A) utilizando el material de partida apropiado. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8.16 (d, J = 8.6 Hz; 2H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.55 (s; 1H), 7.46 (m; 2H), 7.23 (m; 2H), 7.14 (m; 4H), 4.57 (s; 1H), 3.15 (s; 2H), 2.71 (m; 2H), 1.57 (m; 2H), 0.96 (s; 3H).

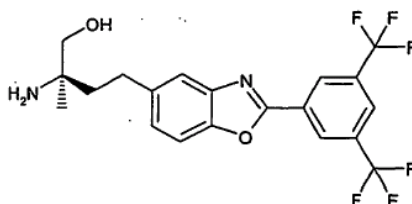
15

Preparación de terc-butil éster de ácido {(R)-1-Hidroximetil-1-metil-3-[2-(4-fenoxi-fenil)-benzoxazol-5-il]-propil}-carbámico:

El compuesto del título se prepara como en el Ejemplo 15 utilizando clorhidrato de etil éster de ácido 4-fenoxi-benzimidico. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8.17 (d, J = 8.6 Hz; 2H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.535 (s; 1H), 7.46 (m; 2H), 7.25 (m; 1H), 7.20 (m; 1H), 7.14 (m; 4H), 6.24 (s; 1H), 4.71 (s; 1H), 3.39 (m; 2H), 2.62 (m; 2H), 1.95/ 1.82 (2m; 2H), 1.39 (s; 9H), 1.17 (s; 3H).

20

Ejemplo 28: (R)-2-Amino-4-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-benzoxazol-5-il]-2-metil-butan-1-ol



El compuesto del título se prepara como un sólido incoloro como en el Ejemplo 15 (Método A) utilizando el material de partida apropiado. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8.65 (s; 2H), 8.40 (s; 1H), 7.72 (d; J = 8.3Hz; 1H), 7.64 (s; 1H), 7.33 (s, J = 8.3 Hz; 1H), 4.58 (s; 1H), 3.18 (s; 2H), 2.73 (m; 2H), 1.58 (m; 2H), 0.95 (s; 3H).

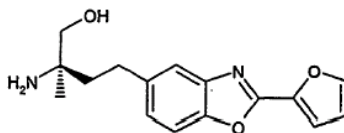
25

Preparación de terc-butil éster de ácido {(R)-3-[2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-benzoxazol-5-il]-1-hidroximetil-1-metil-propil}-carbámico:

El compuesto del título se prepara como en el Ejemplo 15 utilizando clorhidrato de etil éster de ácido 3,5-Bis-trifluorometil- benzimidico. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8.68 (s; 2H), 8.40 (s; 1H), 7.73 (d; J = 8.3Hz; 1H), 7.64 (s; 1H), 7.32 (s, J = 8.3 Hz; 1H), 6.27 (s; 1H), 4.72 (s; 1H), 3.40 (m; 2H), 2.64 (m; 2H), 1.96/ 1.83 (2m; 2H), 1.40 (s; 9H), 1.18 (s; 3H).

30

Ejemplo 29: (R)-2-Amino-4-(2-furan-2-il-benzoxazol-5-il)-2-metil-butan-1-ol

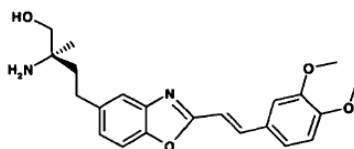


El compuesto del título se prepara como un sólido incoloro como en el Ejemplo 15 (Método A) utilizando el material de partida apropiado. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8.59 (s; 1H), 7.92 (s; 1H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.51 (s; 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.05 (s; 1H), 4.58 (s; 1H), 3.16 (s; 2H), 2.70 (m; 2H), 1.58 (m; 2H), 0.95 (s; 3H).

Preparación de terc-butil éster de ácido [(R)-3-(2-Furan-2-il-benzoxazol-5-il)-1-hidroximetil-1-metil-propil]-carbámico:

- 5 El compuesto del título se prepara como en el Ejemplo 15 utilizando clorhidrato de etil éster de ácido furan-2-carboximídico. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8.60 (s; 1H), 7.92 (s; 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.50 (s; 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.19 (d; 1H), 7.05 (s; 1H), 6.23 (s; 1H), 4.70 (s; 1H), 3.40 (s; 2H), 2.61 (m; 2H), 1.94/1.82 (2m; 2H), 1.40 (s; 9H), 1.18 (s; 3H).

Ejemplo 30: (R)-2-Amino-4-{2-[(E)-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-vinil]-benzoxazol-5-il}-2-metil-butan-1-ol

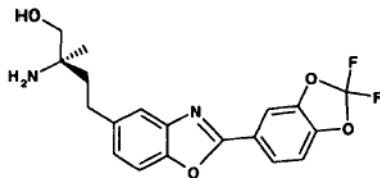


10 El compuesto del título se prepara como un sólido incoloro como en el Ejemplo 15 (Método A) utilizando el material de partida apropiado. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 7.70 (d; 1H), 7.54 (d; 1H), 7.49 (d; 1H), 7.44 (d; 1H), 7.29 (dd; 1H), 7.21 (d; 1H), 7.19 (d; 1H), 7.00 (d; 1H), 3.83 (s; 3H), 3.80 (s; 3H), 3.15 (bs; 2H), 2.69 (m; 2H), 1.56 (m; 2H), 1.40 (bs; 2H), 0.95 (s; 3H).

- 15 Preparación de terc-butil éster de ácido ((R)-3-{2-[(E)-2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-vinil]-benzoxazol-5-il}-1-hidroximetil-1-metil-propil)-carbámico.

El compuesto del título se prepara como en el Ejemplo 15 utilizando clorhidrato de etil éster de ácido (E)-3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-acrilimídico. Señales ¹H-RMN características (CDCl₃) δ: 3.94/3.96 (2s; 6H), 1.44 (s; 9H), 1.25 (s; 3H).

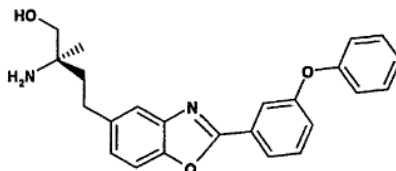
Ejemplo de Referencia 31: (R)-2-Amino-4-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-benzoxazol-5-il]-2-metil-butan-1-ol



El compuesto del título se prepara como un sólido incoloro como en el Ejemplo 15 (Método A) utilizando el material de partida apropiado. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8.14 (s; 1H), 8.04 (dd; 1H), 7.64 (t; 2H), 7.59 (s; 1H), 7.26 (d; 1H), 4.72 (bs; 1H), 3.22 (m; 2H), 2.73 (m; 2H), 1.62 (m; 2H), 1.00 (s; 3H).

- 25 Preparación de terc-butil éster de ácido {(R)-3-[2-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-benzoxazol-5-il]-1-hidroximetil-1-metilpropil}-carbámico: El compuesto del título se prepara como en el Ejemplo 15 utilizando clorhidrato de etil éster de ácido 2,2-Difluoro-benzo[1,3] dioxol-5-carboximídico. Señales de ¹H-RMN características (CDCl₃) δ: 8.15 (d; 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.65/7.63 (2d; 2H), 7.56 (d; 1H), 7.24 (dd; 1H), 1.40 (s; 9H), 1.18 (s; 3H).

Ejemplo 32: (R)-2-Amino-2-metil-4-[2-(3-fenoxi-fenil)-benzoxazol-5-il]-butan-1-ol

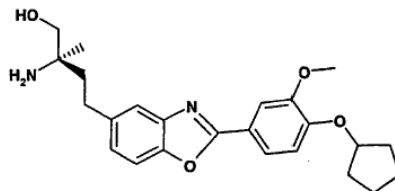


El compuesto del título se prepara como un sólido incoloro como en el Ejemplo 15 (Método A) utilizando el material de partida apropiado. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 7.90 (d; 1H), 7.68-7.52 (m; 4H), 7.45 (m; 2H), 7.25 (m; 3H), 7.12 (d; 2H), 4.63 (bs; 1H), 3.18 (s; 2H), 2.70 (m; 2H), 1.57 (m; 2H), 0.97 (s; 3H).

Preparación de terc-butil éster de ácido {(R)-1-Hidroximetil-1-metil-3-[2-(3-fenoxi-fenil)-benzoxazol-5-il]-propil}-carbámico: El compuesto del título se prepara como en el Ejemplo 15 utilizando clorhidrato de etil éster de ácido 3-

fenoxi- benzimidico. Señales de ^1H -RMN características (CDCl_3) δ : 3.23/ 3.17 (AB-system; 2H), 1.44 (s; 9H), 1.25 (s; 3H).

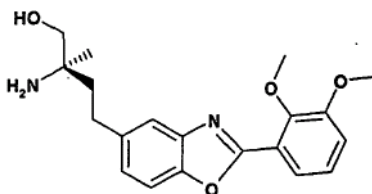
Ejemplo 33: (R)-2-Amino-4-[2-(4-ciclopentiloxi-3-metoxi-fenil)-benzooxazol-5-il]-2-metil-butan-1-ol



- 5 El compuesto del título se prepara como un sólido incoloro como en el Ejemplo 15 (Método A) utilizando el material de partida apropiado. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.73 (dd; 1H), 7.62 (d; 1H), 7.60 (d; 1H), 7.53 (s; 1H), 7.19 (d; 1H), 7.14 (d; 1H), 4.90 (bs; 1H), 4.60 (bs; 1H), 3.83 (s; 3H), 3.18 (s; 2H), 3.70 (m; 2H), 1.92 (m; 2H), 1.74 (m; 2H), 1.60 (m; 2H), 0.96 (s; 3H).

- 10 Preparación de terc-butil éster de ácido {(R)-3-[2-(4-Ciclopentiloxi-3-metoxi-fenil)-benzooxazol-5-il]-1-hidroximetil-1-metilpropil}- carbámico: El compuesto del título se prepara como en el Ejemplo 15 utilizando clorhidrato de etil éster de ácido 4-ciclopentiloxi-3- metoxi- benzimidico. Señales de ^1H -RMN características ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.83 (s; 3H), 1.39 (s; 9H), 1.18 (s; 3H).

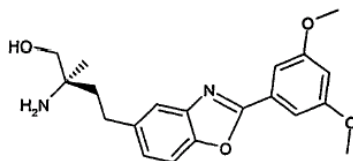
Ejemplo 34: (R)-2-Amino-4-[2-(2,3-dimetoxi-fenil)-benzooxazol-5-il]-2-metil-butan-1-ol



- 15 El compuesto del título se prepara como un sólido incoloro como en el Ejemplo 15 (Método A) utilizando el material de partida apropiado. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.60 (bs; 3H), 7.28 (bs; 3H), 3.90 (bs; 6H), 3.20 (bs; 2H), 2.75 (bs; 2H), 1.60 (bs; 1H), 0.98 (bs; 3H).

- 20 Preparación de terc-butil éster de ácido {(R)-3-[2-(2,3-Dimetoxi-fenil)-benzooxazol-5-il]-1-hidroximetil-9-metil-propil}- carbámico: El compuesto del título se prepara como en el Ejemplo 15 utilizando clorhidrato de etil éster de ácido 2,3-Dimetoxi- benzimidico. Señales de ^1H -RMN características ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.85/3.87 (2s; 6H), 1.39 (s; 9H), 1.19 (s; 3H).

Ejemplo 35: (R)-2-Amino-4-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-benzooxazol-5-il]-2-metil-butan-1-ol

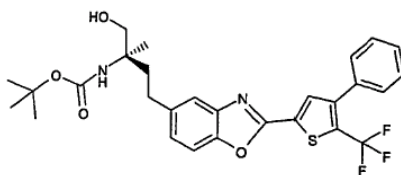


- 25 El compuesto del título se prepara como un sólido incoloro como en el Ejemplo 15 (Método A) utilizando el material de partida apropiado. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.64 (d; 1H), 7.57 (s; 1H), 7.27 (d; 2H), 7.24 (dd; 1H), 6.63 (t; 1H), 4.60 (bs; 1H), 3.34 (s; 6H), 3.17 (s; 2H), 2.70 (m; 2H), 1.58 (m; 2H), 0.95 (s; 3H).

Preparación de terc-butil éster de ácido {(R)-3-[2-(2,5-Dimetoxi-fenil)-benzooxazol-5-il]-1-hidroximetil-1-metil-propil}- carbámico.

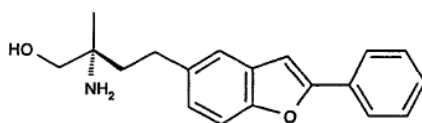
- 30 El compuesto del título se prepara como en el Ejemplo 15 utilizando clorhidrato de etil éster de ácido 2,5-Dimetoxi- benzimidico. Señales de ^1H -RMN características (CDCl_3) δ : 3.90 (s; 6H), 1.44 (s; 9H), 1.26 (s; 3H).

Ejemplo 36: (R)-2-Amino-2-metil-4-[2-(4-fenil-5-trifluorometil-tiofen-2-il)-benzo-oxazol-5-il]-butan-1-ol



El compuesto del título se prepara como un sólido incoloro como en el Ejemplo 15 (Método A) utilizando el material de partida apropiado. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.03 (s; 1H), 7.67 (d; 1H), 7.61 (s; 1H), 7.56-7.45 (m; 5H), 7.30 (dd; 1H), 4.59 (bs; 1H), 3.17 (s; 2H), 2.73 (m; 2H), 1.58 (m; 2H), 0.97 (s; 3H).

5 Ejemplo 37: (R)-2-Amino-2-metil-4-(2-fenil-benzofuran-5-il)-butan-1-ol



El compuesto del título se sintetiza mediante el siguiente procedimiento descrito en la Síntesis (2003), (11), 1667-1670: ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 7.88 (d, J = 7.39 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 6.12 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.68 Hz, 1H), 4.57 (br, s, 1H, OH), 3.17 (s, 2H), 2.68 (m, J = 8.65 Hz, 2H), 1.58 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.45 (br, s, 2H; $-\text{NH}_2$), 0.98 (s, 3H). MS (ESI $^+$): 296.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

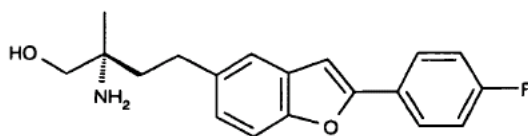
Preparación de 5-(2-yodo-etil)-2-fenil-benzofurano

Se disuelve 2-(2-Fenil-benzofuran-5-il)-etanol (11.18 g; 46.9 mmol) en DCM (170 ml) y N-yodurosuccinimida (NIS; 11.31 g; 50.27 mmol) y se agrega trifenilfosfina (15.39 g; 52.67 mmol) bajo agitación. Después de mantener la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche la reacción se extrae dos veces con 6 % de solución NaHCO_3 acuosa y la capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 . Después del filtrado y el retiro del solvente se obtiene el compuesto del título puro después de la cristalización a partir de metanol / DCM / ciclo-hexano. El licor madre se recolecta y se purifica sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 95/5 como fase móvil).

Preparación de 2-(2-Fenil-benzofuran-5-il)-etanol

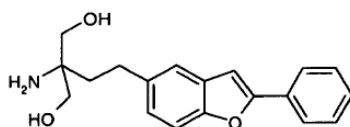
Se disuelve etil éster de ácido 2-Fenil-benzofuran-5-il)-acético (Ota et al; Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) (1988), (11), 3029-35; 13.14 g; 46.87 mmol) en THF seco. Después de la adición de LiAlH_4 (2.85 g; 74.99 mmol) la reacción se mantiene a 80°C durante 1 hora. Después de enfriado a temperatura ambiente la reacción se vierte lentamente en solución de Na_2SO_4 acuosa saturada (150 ml) y se filtra sobre Hyflo. El solvente se retira bajo presión reducida y el residuo se disuelve en AcOEt y se extrae 2 veces con agua. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 . El compuesto del título puro se obtiene después del retiro del solvente.

25 Ejemplo 38: (R)-2-Amino-4-[2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-5-il]-2-metil-butan-1-ol



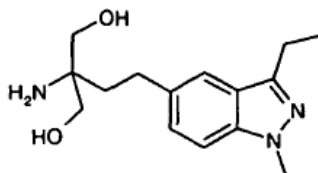
El compuesto del título se sintetiza mediante el siguiente procedimiento descrito por el ejemplo 30 y utilizando 4-fluorofenacilcloruro como material de partida para la síntesis de etil éster de ácido [2-(4-fluorofenil)-benzofuran-5-il]-acético. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.94 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 3H), 7.12 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 4.58 (br, s, 1H; $-\text{OH}$), 3.17 (s, 2H), 2.68 (m, J = 8.65 Hz, 2H), 1.58 (t, J = 8.33 Hz, 2H), 1.23 (br, s, 2H; $-\text{NH}_2$), 0.98 (s, 3H). MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$

30 Ejemplo 39: 2-Amino-2-[2-(2-fenil-benzofuran-5-il)-etil]-propano-1,3-diol



El compuesto del título se prepara mediante el siguiente procedimiento en Journal of Medicinal Chemistry (2000 Jul 27), 43(15), 2946-61) utilizando 5-(2-yodo-etil)-2-fenil-benzofurano como reactivo alquilante en el esquema 6 (etapa g). ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 7.88 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.55 - 7.30 (m, 6H), 7.12 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 4.43 (br, s, 2H; -OH), 3.26 (m, 4H), 2.68 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.28 (s, 2H; -NH₂). MS (ESI+): 312.4 [M+H]⁺

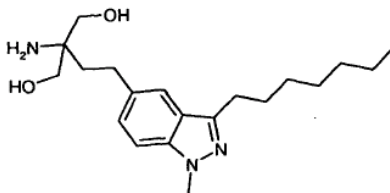
5 **Ejemplo de Referencia 40: 2-Amino-2-[2-(3-etil-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-propano-1,3-diol**



El compuesto del título se sintetiza mediante el siguiente procedimiento descrito en Tetrahedron Letters (2002), 43 (45), 8095-8097; utilizando 5-(2-yodo-etil)-2-fenil-benzofurano como el reactivo alquilante en la reacción Schöllkopf. ^1H -RMN (DMSO- d_6): 7.57 (d, J = 8.21 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.27 Hz, 1H), 4.45 (br, s, 2H; -OH), 3.90 (s, 3H; -NC₃H), 3.25 (q, J = 8.08 Hz, 4H), 2.85 (q, J = 7.58 Hz, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.52 Hz, 3H). MS (ESI+): 312.4 [M+H]⁺

10

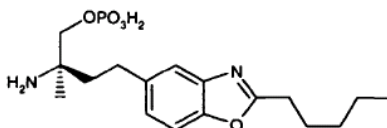
Ejemplo de Referencia 41: 2-Amino-2-[2-(3-heptil-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-propano-1,3-diol



El compuesto del título se sintetiza mediante el siguiente procedimiento descrito en Tetrahedron Letters (2002), 43 (45), 8095-8097; utilizando 5-(2-yodo-heptyl)-2-fenil-benzofurano (preparado de manera similar a 5-(2-yodo-etil)-2-fenil-benzofuran) como el reactivo de alquilación en la reacción Schöllkopf. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 7.55 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.27 Hz, 1H), 4.99 (br, s, 3H; -NH₂; -OH), 3.90 (s, 3H; -NCH₃), 3.25 (m, 4H), 2.82 (t, J = 7.51 Hz, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.35 - 1.15 (m, 8H), 0.85 (t, J = 6.37 Hz, 3H). MS (ESI+): 348.5 [M+H]⁺

15

20 **Ejemplo 42: mono-[(R)-2-amino-2-metil-4-(2-pentil-benzoxazol-5-il)-butil] éster de ácido fosfórico**



Una solución de sal de amonio de terc-butil éster de ácido [(R)-1-Metil-3-(2-pentil-benzoxazol-5-il)-1-fosfonooximetil-propil]-carbámico (18 mg, 0.0369 mmol) en éter de dietilo (2 ml) se trata con HCl 2M en éter de dietilo y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene mediante la adición de una solución de 28 % de hidróxido de amonio acuoso (2ml), metanol (2 ml) y DCM (1 ml). Después de la evaporación de los solventes en vacío el residuo se purifica utilizando cromatografía de fase inversa preparativa (X-Terra, C-18, eluyente: el gradiente de 10 mM NH₄HCO₃ en agua/acetonitrilo. El compuesto del título se obtiene como un sólido amorfo. MS (MH-) 269.3.

25

Preparación de sal de amonio de terc-butil éster de ácido [(R)-1-Metil-3-(2-pentil-benzoxazol-5-il)-1-fosfonooximetil-propil]-carbámico

30

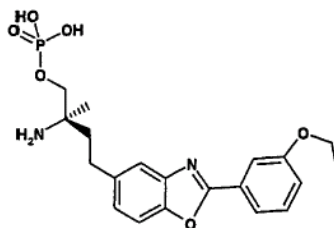
Bajo de una atmósfera de argón se agrega 10 % de Pd sobre carbono (50 mg) a una solución de terc-butil éster de ácido [(R)-1-Metil-1-(3-oxo-1,5-dihidro-benzo[e][1,3,2]dioxafosfepin-3-iloximetil)-3-(2-pentil-benzoxazol-5-il)-propil]-carbámico (168.5 mg, 0.2942 mmol) en etanol (20 ml). El argón se reemplaza por hidrógeno y la reacción se deja proceder durante 8 horas. Se agrega 28 % de hidróxido de amonio acuoso hasta básico y los solventes se evaporan en vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de fase inversa preparativa (X-Terra, C-18, eluyente: el gradiente de 10 mM NH₄HCO₃ en agua/ acetonitrilo). El compuesto del título se obtiene como un sólido amorfo. MS (MH-) 469.3.

35

terc-butil éster de ácido [(R)-1-Metil-9-(3-oxo-1,5-dihidro-benzo[e][1,3,2]dioxafosfepin-3-iloximetil)-3-(2-pentil-benzoxazol-5-il)-propil]- carbámico

Bajo de una atmósfera de argón una solución de terc-butil éster de ácido [(R)-1-Hidroximetil-1-metil-3-(2-pentil-benzoxazol-5-il)-propil]-carbámico (151 mg, 0.387 mmol) y tetrazol (85 mg, 1.21 mmol) en THF seco (3 ml) se trata con N,N-dietil-1,5-dihidro-2,4,3-benzo-dioxafosfepin-3-amina (185 mg, 0.77 mmol) y se agita durante 1 horas a temperatura ambiente. Después de enfriado la mezcla de reacción a 0° C, se agrega peróxido de hidrógeno acuoso (0.4 ml de una solución 30 % p/p) y la reacción se deja agitar durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuye entre 10 % de una solución acuosa Na₂S₂O₃ y AcOEt. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se concentra en vacío y se purifica sobre gel de sílice (eluyente (DCM/metanol 30/1). El compuesto del título se obtiene como un sólido amorfo incoloro. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 7.52 (d, J = 8.3 Hz; 1H), 7.50-7.40 (m; 5H), 7.15 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz; 1H), 6.8 (bs; 1H), 5.32-5.26/ 5.16-5.04 (m; 4H), 4.17/4.06 (sistema AB, J = 9.5, 4.5 Hz; 2H), 2.88 (t, J = 7.5 Hz; 2H), 2.71-2.58 (m; 2H), 2.14-2.08 (m; 1H), 1.81-1.68 (m; 3H), 1.38 (s; 9H); 1.28 (s; 3H), 1.38-1.28 (m; 4H), 0.85 (m; 3H).

Ejemplo 43: Clorhidrato de mono-[(R)-2-amino-4-[2-(3-etoxi-fenil)-benzoxazol-5-il]-2-metil-butil] éster



Una solución de terc-butil éster de ácido [(R)-3-(3-Amino-4-hidroxi-fenil)-1-(di-tert-butoxi-fosforiloximetil)-1-metil-propil]-carbámico (157.5 mg, 0.313 mmol) clorhidrato de etil éster de ácido y 3-etoxi- benzimidico en metanol seco (2 mL) se agita durante 20 minutos at 120 ° C en un recipiente cerrado (reactor de microondas). Después de enfriado a temperatura ambiente el precipitado se filtra, se lava 2 x con MeOH, 3x con agua y 3 x con éter de dietilo. Después de secado en vacío, el precipitado se disuelve en una mezcla de éter de dietilo/ HCl (4 mL, 2M) y metanol (1 mL). Después de la evaporación de los solventes el compuesto del título se obtiene como cristales incoloros. ¹H-RMN (CD₃OD): δ = 7.76 (d; 1H), 7.71 (s; 1H), 7.61 (bs; 2H), 7.47 (m; 1H), 7.37 (m; 1H), 7.14 (d; 1H), 4.24-4.00 (m; 4H), 2.89 (m; 2H), 2.10 (m; 2H), 1.47 (s; 6H); MS (ESI+): 421.4 [M+H]⁺

Preparación de terc-butil éster de ácido [(R)-3-(3-Amino-4-hidroxi-fenil)-1-(di-tert-butoxi-fosforiloximetil)-1-metil-propil]-carbámico:

Bajo de una atmósfera de argón, una solución de terc-butil éster de ácido [(R)-3-(4-Benciloxi-3-nitro-fenil)-1-(di-tert-butoxi-fosforiloximetil)- 1-metil-propil]-carbámico (5.36 g, 8.6 mmol) en etanol (250 mL) se trata con 10 % de paladio sobre carbono (1.22 g). El argón se reemplaza por hidrógeno y la reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la filtración y el retiro del solvente en vacío, el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano/ metanol 10/1) produciendo el compuesto del título como un sólido incoloro. ¹H-RMN (CD₃OD): δ = 6.61 - 6.57 (m; 2H), 6.41 (dd; 1H), 6.22 (s; 1H), 4.55 (s; 1H), 4.41/3.93 (2m; 2H), 2.43 (m; 1H), 2.05 (m; 1H), 1.70 (m; 1H), 1.48 (s; 18H), 1.44 (s; 9H), 1.28 (s; 3H); MS (ESI+): 503.4 [M+H]⁺

Preparación de terc-butil éster de ácido [(R)-3-(4-Benciloxi-3-nitro-fenil)-1-(di-tert-butoxi-fosforiloximetil)-1-metil-propil]-carbámico

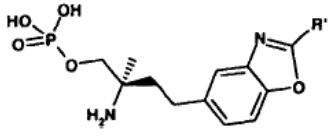
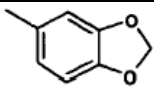
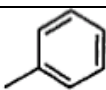
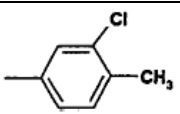
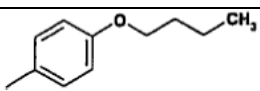
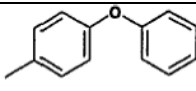
Bajo de una atmósfera de argón, una solución de terc-butil éster de ácido [(R)-3-(4-Benciloxi-3-nitro-fenil)-1-hidroximetil-1-metilpropil]-carbámico (3.71 g, 8.62 mmol) en tetrahidrofurano (71 mL) se trata con tetrazol (1.89 g, 27.0 mmol) y di-tert-butil dietil fosforamidita (4.8 mL, 17.24 mmol). Después de agitar durante 100 minutos a temperatura ambiente, se agrega cuidadosamente peróxido de hidrógeno (9 mL de una solución al 30% en agua) (exotérmica). Después de agitar durante 60 minutos adicionales a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se distribuye entre una solución de Na₂S₂O₃ (10 % en agua) y AcOEt. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en vacío (aceite incoloro). MS (ESI⁺): 623.4 [M+H]⁺

Preparación de terc-butil éster de ácido [(R)-3-(4-Benciloxi-3-nitro-fenil)-1-hidroximetil-1-metil-propil]-carbámico

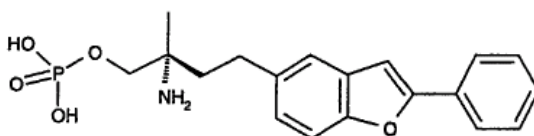
Una solución de terc-butil éster de ácido [(R)-3-(3-Amino-4-hidroxi-fenil)-1-hidroximetil-1-metil-propil]-carbámico (3.27g, 9.60 mmol) en dimetilformamida (64 mL) se trata con carbonato de potasio (2.65 g, 19.2 mmol) y bromuro de bencilo (1.15 mL, 9.6 mmol) y se agita durante 20 horas a 80° C. Después de filtración, el filtrado se evapora en vacío, se vuelve a disolver en diclorometano y se extrae con HCl acuoso 1N, solución de hidrogen carbonato de sodio acuosa saturada y solución salina. Después de secado de la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y el retiro de los solventes en vacío, el compuesto del título se cristaliza a partir de pentano para producir el compuesto del título como cristales amarillos pálidos. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 7.70 (d; 1H), 7.55-7.29 (m; 7H), 6.27 (bs; 1H), 5.75 (s; 2H), 4.69 (t; 1H), 3.37 (m; 2H), 2.51 (m; 2H), 1.87 (m; 1H), 1.72 (m; 1H), 1.36 (s; 9H), 1.15 (s; 3H); MS (ESI⁺): 431.3 [M+H]⁺

Ejemplos 44 a 48: Los ejemplos mostrados en la Tabla 3 se preparan como se describe en el ejemplo 43.

Tabla 3:

Ej.	 <p>En donde R'</p>	¹ H-RMN (CD ₃ OD)
44 (Ejemplo de referencia)		7.73 (dd; 1H), 7.66 (d; 1H), 7.60 (m; 2H), 7.33 (dd; 1H), 7.05 (d; 1H), 6.12 (s; 2H), 4.17/ 4.04 (2m; 2H), 2.88 (m; 2H), 2.15/ 2.05 (2m; 2H), 1.49 (s; 3H)
45		8.25 (d; 2H), 7.57-7.68 (m; 5H), 7.37 (d; 1H), 4.17/ 4.06 (2m; 2H), 2.90 (m; 2H), 2.10 (m; 2H), 1.48 (s; 3H)
46		8.10 (d; 1H), 7.95 (dd; 1H), 7.54 (m; 2H), 7.43 (d; 1H), 7.26 (dd; 1H), 4.06/ 3.96 (sistema ABX; 2H), 2.79 (m; 2H), 2.39 (s; 3H), 2.08-1.88 (m; 2H), 1.38 (s; 3H)
47		8.06 (d; 2H), 7.49 (m; 2H), 7.20 /d; 1H), 7.02 (d; 2H), 4.07-3.90 (m; 2H), 4.02 (t; 2H), 2.78 (m; 2H), 2.08-1.88 (m; 2H), 1.72 (m; 2H), 1.45 (m; 2H), 1.38 (s; 3H), 0.92 (t; 3H)
48		8.21 (d; 2H), 7.62 (m; 2H), 7.45 (m; 2H), 7.34 (d; 1H); 7.24 (d; 1H), 7.13 (m; 4H), 4.40-4.00 (m; 2H), 2.88 (m; 2H), 2.20-2.00 (m; 2H), 1.48 (s; 3H)

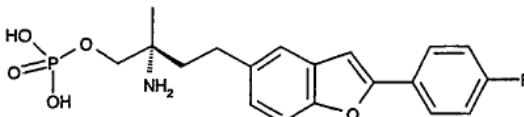
Ejemplo 49: mono-[(R)-2-amino-2-metil-4-(2-fenil-benzofuran-5-il)-butil] éster de ácido fosfórico



5

El compuesto del título se sintetiza mediante el siguiente procedimiento descrito en Synthesis (2003), (11), 1667-1670. ¹H-RMN (MeOD + DCl) δ: 7.86 (d, J = 7.96, 2H), 7.50 - 7.30 (m, 5H), 7.19 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.09 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.47 (s, 3H). MS (ESI⁺): 376.4 [M+H]⁺

Ejemplo 50: mono-[(R)-2-amino-4-[2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-5-il]-2-metil-butol] éster de ácido fosfórico



10

El compuesto del título se sintetiza mediante el siguiente procedimiento descrito en Synthesis (2003), (11), 1667-1670. ¹H-RMN (MeOD + DCl) δ: 7.91 (d, J = 8.65, 2H), 7.90 (d, J = 8.65, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.21, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.09 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.46 (s, 3H). ³¹P-RMN (MeOD + DCl) δ: -0.45; MS (ESI⁺): 392 [M+H]⁺

15 Los compuestos de la fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo propiedades que modulan la recirculación de linfocito, por ejemplo como se indica en las pruebas in vitro e in vivo y por lo tanto se indican para terapia.

A. In vitro

Los compuestos de la fórmula I tienen afinidad de unión para los receptores S1P humanos individuales según se determina en los siguientes ensayos:

Perfil del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P)

- 5 Las actividades agonistas de los compuestos se prueban en los receptores S1P humanos EDG-1 (S1P₁), EDG-3 (S1P₃), EDG-5 (S1P₂), EDG-6 (S1P₄) y EDG-8 (S1P₅). Se evalúa la activación del receptor funcional al cuantificar la unión inducida por el compuesto GTP [γ -³⁵S] para la proteína de membrana preparado a partir de células CHO o RH7777 transfectadas que expresan establemente el receptor S1P humano apropiado. Esta tecnología de ensayo utilizada es SPA (ensayo con base en proximidad de centelleo). En resumen, los compuestos disueltos por DMSO se diluyen en serie y se agrega un receptor S1P inmovilizado por perlas SPA (Amersham-Pharmacia) que expresa la proteína de membrana (10-20 mg/pozo) en la presencia de 50 mM Hepes, 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 10 mM GDP, 0.1% de BSA libre de grasa y 0.2 nM GTP [γ -³⁵S] (1200 Ci/mmol). Después de incubación en placas de microtítulo de 96 pozos a temperatura ambiente durante 120 min, se separa el GTP[γ -³⁵S] no unido mediante una etapa de centrifugación. La luminiscencia de perlas SPA activada por el GTP unido a la membrana [γ -³⁵S] se cuantifica con un lector de placa TOPcount (Packard). Se calculan los EC₅₀ utilizando el software de ajuste de curva estándar. En este ensayo, los compuestos de la fórmula I tienen una afinidad de unión para el receptor S1P1 <50 nM.

Compuesto de Ejemplo.	S1P ₁ EC ₅₀ [nM]	S1P ₃ EC ₅₀ [nM]	S1P ₄ EC ₅₀ [nM]	S1P ₅ EC ₅₀ [nM]
12	0.3 Agon	8.4 Agon	0.4 Agon	0.1 Agon
13	0.06 Agon	5.7 Agon	1.2 Agon	0.4 Agon
14	2.8 Agon	47 Agon inverso	1.0 Agon	0.8 Agon
42	17 Agon	>1000 Agon	9 Agon	5 Agon
49	1.6 Agon	1180 Agon	0.7 Agon	0.4 Agon
Agon = agonista				

B. In vivo: Agotamiento de Linfocito en Sangre

- 20 Un compuesto de la fórmula I o el vehículo se administran oralmente mediante alimentación forzada a ratas. Se obtiene sangre de la cola para monitoreo hematológico en el día -1 para dar valores iniciales individuales, y a 2, 6, 24, 48 y 72 horas después de aplicación. En este ensayo, los compuestos de la fórmula I agotan los linfocitos en sangre periférica cuando se administran en una dosis de 0.03 a 3 mg/kg. Por ejemplo, luego se obtienen los resultados: agotamiento de linfocitos en sangre periférica mediante más de 50 %.

Ejemplo 1:	0.02 mg/kg p.o. después de 6h, 0.3 mg/kg p.o. después de 24h, >1 mg/kg después de 48h
Ejemplo 6:	0.07 mg/kg p.o. después de 6h
Ejemplo 25:	0.06 mg/kg p.o. después de 6h 0.3 mg/kg después de 48h
Ejemplo 26:	0.03 mg/kg p.o. después de 6h 0.2 mg/kg después de 48h
Ejemplo 37:	0.40 mg/kg p.o. después de 6h

- 25 Los compuestos de la fórmula I, por lo tanto, son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o trastornos mediados por interacciones de linfocitos, por ejemplo en trasplante, tal como rechazo de células agudo o crónico, xenoinjertos o aloinjertos de tejido u órgano o función de injerto retrasada, enfermedad de injerto versus anfitrión, enfermedades autoinmunes, por ejemplo artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de hashimoto, esclerosis múltiples, miastenia gravis, diabetes tipo I o II y los trastornos asociados con estos, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveitis, soriasis, oftalmopatía de Graves, alopecia areata y otras,
- 30

enfermedades alérgicas, por ejemplo asma alérgica, dermatitis atópica, rinitis alérgica/conjuntivitis, dermatitis alérgica por contacto, enfermedades inflamatorias opcionalmente con reacciones aberrantes subyacentes, por ejemplo enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa, asma intrínseca, lesión inflamatoria de pulmón, lesión inflamatoria de hígado, lesión inflamatoria glomerular, aterosclerosis, osteoartritis, dermatitis irritante por contacto y dermatitis eczematosas adicionales, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunológicamente, enfermedad inflamatoria ocular, queratoconjuntivitis, miocarditis o hepatitis, lesión por isquemia/reperfusión, por ejemplo infarto del miocardio, apoplejía, isquemia de intestino, falla renal o choque por hemorragia, choque traumático, angiogenia, enfermedad de Alzheimer, cáncer, por ejemplo cáncer de mama, linfomas de célula T o leucemias de célula T, enfermedades infecciosas, por ejemplo choque tóxico (por ejemplo inducido por superantígeno), choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria en adultos o infecciones víricas, por ejemplo SIDA, hepatitis vírica, infección bacteriana crónica, o demencia senil. Ejemplos de trasplantes de célula, tejido u órgano sólido incluyen por ejemplo islotes pancreáticos, blastocitos, médula ósea, tejido de córnea, tejido neuronal, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago. Para los usos anteriores la dosificación requerida por supuesto variará dependiendo del modo de administración, la afección particular que se va a tratar y el efecto deseado.

En general, se indica que los resultados satisfactorios se obtienen sistémicamente en las dosificaciones diarias de aproximadamente 0.03 a 2.5 mg/kg por peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero más grande, por ejemplo humanos, está en el rango de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 100 mg, se administra convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas de hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas de dosificación unitaria adecuada para administración oral comprenden de ca. 0.1 a 50 mg de ingrediente activo.

Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar mediante cualquier ruta convencional, en particular entéricamente, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de comprimidos o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, tópicamente, 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 la fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con por lo menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable se puede fabricar en una forma convencional al mezclar con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable por ejemplo como se indicó anteriormente. Se pueden preparar dichas sales de forma convencional y exhiben el mismo orden de actividad como los compuestos libres.

De acuerdo con la descripción anterior proporciona adicional:

1.1 Un método para evitar o tratar trastornos o enfermedades mediadas por linfocitos, por ejemplo tal como se indicó anteriormente, en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

1.2 Un método para evitar o tratar rechazo de trasplante agudo o crónico o enfermedades autoinmunes o inflamatorias mediadas por célula T, por ejemplo como se indicó anteriormente, en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

2. (Como realización de la invención) un compuesto de la fórmula I, en forma libre o en una sal farmacéuticamente aceptable para uso como un producto farmacéutico, por ejemplo en cualquiera de los métodos como se indica bajo 1.1 o 1.2 anterior.

3. (Como realización de la invención) una composición farmacéutica, por ejemplo para uso en cualquiera de los métodos como en 1.1 o 1.2 anterior que comprende un compuesto de la fórmula I en forma libre o forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. (Como realización de la invención) un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la preparación de una composición farmacéutica para uso en cualquiera de los métodos como en 1.1 o 1.2 anterior.

Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar como el ingrediente activo único o en conjunto con, por ejemplo como un adyuvante, otros fármacos por ejemplo agentes inmunosupresores o inmunomodulares u otros agentes anti-inflamatorios, por ejemplo para el tratamiento o prevención de rechazo agudo o crónico de alo- o xenoinjerto o trastornos inmunes o inflamatorios, o un agente quimioterapéutico, por ejemplo un efecto anti-proliferativo de células malignas. Por ejemplo, se pueden utilizar los compuestos de la fórmula I en combinación con un inhibidor de calcineurina por ejemplo ciclosporina A, FK 506 o ISATX247; 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.; un agonista del receptor S1P por ejemplo FTY720 o un análogo del mismo; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; mofetil micofenolato; 15-deoxispergualina o un homólogo inmunopresor, análogo o derivado del mismo; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo,

anticuerpos monoclonales para receptores de leucocito, 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 unión recombinante que tiene por lo menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo, por ejemplo por lo menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo unido a una secuencia de proteínas no CTLA4, por ejemplo CTLA41g (por ej. designado ATCC 68629) o un mutante del mismo, por ejemplo LEA29Y; inhibidores de la molécula adhesión, por ejemplo antagonistas LFA-1, antagonistas ICAM-1 o -3, antagonistas VCAM-4 o antagonistas VLA- 4; o un agente quimioterapéutico, por ejemplo paclitaxel, gemcitabina, cisplatino, doxorubicina o 5-fluorouracilo; o un agente anti-infeccioso.

Cuando se administran los compuestos de la fórmula I en conjunto con otras terapias de inmunosupresores / inmunomoduladores, anti-inflamatorios, quimioterapéuticos o anti-infecciosos, dosificaciones del inmunosupresor co-administrado, inmunomodulador, anti-inflamatorio, quimioterapéutico o compuesto anti-infeccioso por supuesto variará dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, por ejemplo si es un esteroide o un inhibidor de calcineurina, en el fármaco específico empleado, en la afección que se va a tratar y así sucesivamente. De acuerdo con la anterior descripción proporciona en un aspecto aún adicional:

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

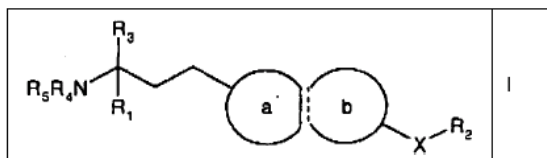
6. (Como realización de la invención) una combinación farmacéutica, por ejemplo un equipo, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la fórmula I como se describe aquí, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) por lo menos un co-agente, por ejemplo un agente inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio, quimioterapéutico o anti-infeccioso. El equipo puede comprender instrucciones para su administración.

Los términos "co-administración" o "administración combinada" o similares como se utiliza aquí significa que abarca la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente único, y están destinados a incluir regímenes de tratamiento en la que los agentes no se administran necesariamente mediante la misma ruta de administración o al mismo tiempo.

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



5 en donde

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

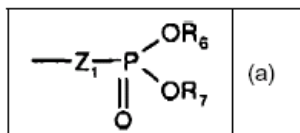
X es O, CH₂, C=O o enlace directo;

10 R₂ es alquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido, alqueno C₁₋₇ opcionalmente sustituido, alquino C₁₋₇ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido; fenilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido,

15 en donde el alquilo C₁₋₇ sustituido, alqueno C₁₋₇, alquino C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₆ tiene 1 a 5 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido por 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₅, cicloalcoxi C₃₋₆-alquilo C₁₋₅, ciano, fenilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, residuo heterocíclico opcionalmente sustituido unido opcionalmente por medio de oxígeno;

20 y en donde cada uno de fenilo, fenilo, heteroarilo, heteroarilo, el residuo heterocíclico unido opcionalmente por medio de oxígeno, se puede sustituir independientemente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de 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, ciano, fenilo, y fenilo sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de 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, y ciano; o cada uno de fenilo, fenilo, heteroarilo, heteroarilo, residuo heterocíclico unido opcionalmente por medio de oxígeno se puede fusionar independientemente a un residuo heterocíclico;

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



25 en donde Z₁ es un enlace directo, CH₂, CHF, CF₂ u O, y cada uno de R₆ y R₇, es independientemente H, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 átomos de halógeno, o bencilo; y

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

30 los anillos híbridos a y b juntos forman benzotienilo 2,5- o 2,6-disustituido, naftilo 2,6- o 2,7-disustituido, benzoxazolilo 2,5- o 2,6-disustituido, benzofurilo 2,5- o 2,6-disustituido, indolilo 1,4- o 1,5-disustituido, 3,6-indolilo, o 3,6-N-sustituido-indolilo;

en forma libre o en forma de sal.

35 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde X es O o el enlace directo en forma libre o en forma de sal.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R₁ es CH₃ o CH₂-OH, en forma libre o en forma de sal.

40 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R₂ es alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo, o fenilalquilo sustituido preferiblemente alquilo C₃₋₇ o alquilo C₃₋₇ sustituido por 1 a 5 átomos de flúor en forma libre o en forma de sal.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_4 y R_5 son hidrógeno en forma libre o en forma de sal.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como un producto farmacéutico y para uso en la preparación de un medicamento.
- 5 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y por lo menos un co-agente.
- 10 9. Un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en un método para evitar o tratar trastornos o enfermedades mediadas por linfocitos, y para evitar o tratar rechazo de trasplante agudo o crónico o enfermedades autoinmunes o inflamatorias mediadas por célula T en un sujeto en necesidad del mismo, en una cantidad efectiva.