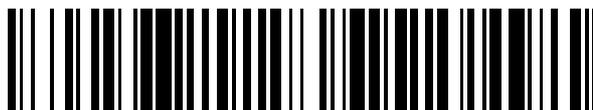


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 730**

51 Int. Cl.:

C07C 215/28	(2006.01)	C07D 317/58	(2006.01)
C07C 215/46	(2006.01)	C07C 333/20	(2006.01)
C07C 217/54	(2006.01)	C07F 9/09	(2006.01)
C07C 237/30	(2006.01)	C07D 263/57	(2006.01)
C07C 251/48	(2006.01)	C07D 333/20	(2006.01)
C07C 255/13	(2006.01)		
C07C 255/43	(2006.01)		
C07C 255/58	(2006.01)		
C07C 311/08	(2006.01)		
C07D 261/08	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2003 E 03730117 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013 EP 1511473**

54 Título: **Alcoholes bi-aromáticos**

30 Prioridad:

27.05.2002 GB 0212210
14.11.2002 GB 0226624
10.12.2002 US 432704 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.09.2013

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (50.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel , CH y
IRM LLC (50.0%)

72 Inventor/es:

FAN, YING;
GAO, WENQI;
GRAY, NATHANAEL, S.;
HINTERDING, KLAUS;
LEFEBVRE, SOPHIE;
MI, YUAN;
NUSSBAUMER, PETER;
PAN, SHIFENG;
WANG, WEI;
ZECRI, FRÉDÉRIC;
PEREZ, LAWRENCE, BLAS;
LA MONTAGNE, KENNETH, RICHARD y
ETTMAYER, PETER

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 421 730 T3

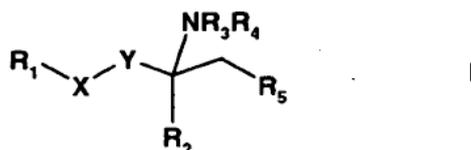
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Alcoholes bi-aromáticos

La presente invención se relaciona con derivados de bifenilo, con procesos para su producción, sus usos y composiciones farmacéuticas que los contienen, en cada caso como se define en las reivindicaciones que se incluyen aquí por referencia.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I

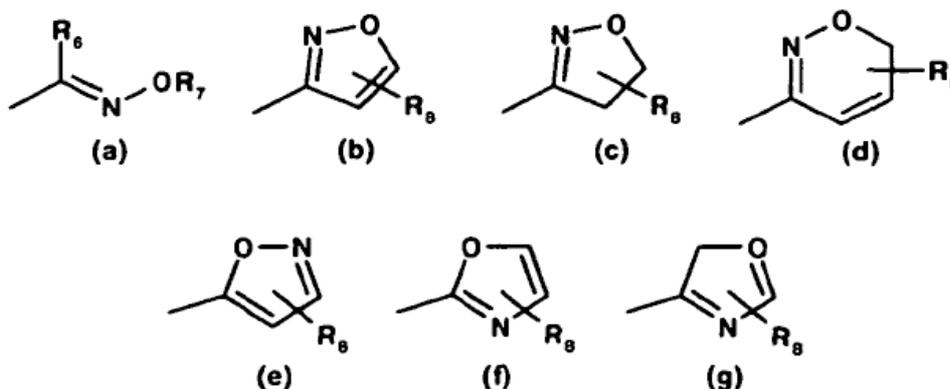


en donde

Y es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$; o 1,2-ciclopropileno;

X es arileno o heteroarileno de 5 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados de entre halógeno, nitro, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con halógeno;

R₁ es arilo, aril-alqueniilo de 2 a 4 átomos de carbono, heteroarilo, o heteroaril-alqueniilo de 2 a 4 átomos de carbono estando cada uno sustituido por (i) uno a tres sustituyentes seleccionados de entre hidrógeno, halógeno, amino, fenilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, alqueniilo de 2 a 10 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 10 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquil de 1 a 4 átomos de carbono $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$, fenil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o fenil-alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, en cada uno de los cuales cualquier parte alifática del grupo puede ser una cadena lineal o ramificada y opcionalmente sustituida por hasta 3 sustituyentes seleccionados de entre grupos halógeno, amino, hidroxilo, ciano, o cicloalquilo y opcionalmente interrumpidos por un enlace doble o triple o uno o más grupos $\text{C}(\text{O})$, NR_{12} , S, $\text{S}(\text{O})_2$ u O, en donde R₁₂ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y cualquier grupo aromático puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados de entre halógeno, ciano, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; y/o (ii) un grupo de las fórmulas (a), (b), (c), (d), (e), (f) o (g):

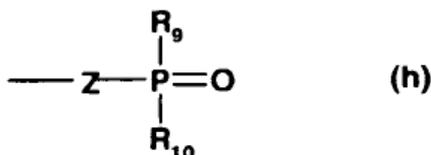


en las cuales cada uno de

R₆, R₇ y R₈ independientemente, es hidrógeno; fenilo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, alqueniilo de 2 a 10 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 10 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquil de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 10 átomos de carbono, fenil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o fenil-alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales cualquier parte alifática del grupo puede ser de cadena

5 lineal o ramificada y puede estar opcionalmente sustituida por hasta tres grupos halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y opcionalmente interrumpida por un enlace doble o triple o uno o más grupos C(O), NR₁₂, S, S(O), S(O)₂ u O, y cualquier grupo aromático puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados de entre halógeno, CF₃, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono;

R₂ es hidrógeno; halógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; alqueno de 2 a 6 átomos de carbono; alquino de 2 a 6 átomos de carbono; cicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno; arilo opcionalmente sustituido por hidroxilo; o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido sobre el átomo de carbono terminal por OH o un residuo de fórmula (h):



10 en la cual Z es un enlace directo, O, S, (CH₂)₁₋₂, CF₂, o NR₁₁ en donde R₁₁ es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno; y cada uno de R₉ y R₁₀, independientemente, es H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno a tres halógenos, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno; con la condición de que R₉ y R₁₀ no sean ambos hidrógeno;

15 cada uno de R₃ y R₄, independientemente, es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno o acilo; y R₅ es H, -OH, -Oacilo, -NHacilo, o un residuo de fórmula (h) como se definió anteriormente;

siempre y cuando al menos ya sea R₂ incluye un OH terminal o un residuo de fórmula (h) o bien R₅ es OH o un residuo de fórmula (h), o una sal del mismo.

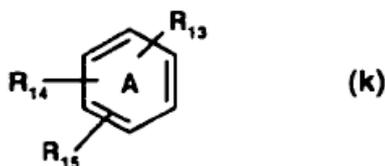
20 Algunos representantes de derivados de 2-amino-1,3-propanodiol con efecto inmunosupresor se describen en los documentos EP 0 778 263 A1, EP 0 627 406 A1 y Adachi et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett. 5(8), páginas 853 - 856, 1995.

25 Alquilo como grupo y como elemento estructural de otros grupos, por ejemplo, alquilo sustituido por halógeno, alcoxi, acilo, alquiltio, alquilsulfonilo y alquilsulfonilo, pueden ser de cadena lineal o ramificada, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo. Alqueno como grupo y como elemento estructural de otros grupos contiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono y puede ser por ejemplo vinilo. Cualquiera de los enlaces dobles puede estar en configuración cis o trans. Alquino como grupo y como elemento estructural de otros grupos y compuestos contiene al menos un enlace triple carbono-carbono y puede contener también uno o más enlaces dobles C=C, y puede ser por ejemplo propin-2-ilo. Alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo sustituidos por halógeno, por ejemplo, R₂, pueden ser, alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo en donde uno o más se reemplazan por halógeno, por ejemplo Cl o F, por ejemplo CHCl-CH₃ o CF₃; alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo sustituidos por halógeno pueden estar parcialmente halogenados o perhalogenados, en donde en el caso de halogenación múltiple, los sustituyentes halógeno pueden ser idénticos o diferentes.

Cualquier grupo cicloalquilo, solo o como un elemento estructural de otros grupos puede contener de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo de 3 a 7 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono.

35 Acilo puede ser un residuo R-CO en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo o fenil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Halógeno puede ser F, Cl o Br, preferiblemente F o Cl.

Arilo significa un montaje de anillo aromático monocíclico o bicíclico fusionado, por ejemplo que contiene de seis a diez átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo arilo puede ser naftilo, fenilo, o fenilo opcionalmente sustituido, preferiblemente un residuo de fórmula (k):



40

5 en donde cada uno de R_{13} , R_{14} y R_{15} , independientemente, es H; halógeno; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más entre halógeno, hidroxilo, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono u opcionalmente interrumpido por un oxo o por uno o más átomos de oxígeno; alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, alquino de 2 a 8 átomos de carbono; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; alquilsulfonilo de 1 a 8 átomos de carbono; alquilsulfino de 1 a 8 átomos de carbono; fenil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; fenil-alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, CF_3 , alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y/o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando el anillo A está monosustituido, el sustituyente está preferiblemente en posición *para*.

10 Arileno significa un radical bivalente derivado de un grupo arilo. Por ejemplo arileno como se utiliza en esta solicitud puede ser fenileno o naftileno, preferiblemente fenileno, más preferiblemente 1,4-fenileno.

Aril-alqueno de 2 a 4 átomos de carbono puede ser por ejemplo estirilo.

15 Heteroarilo significa arilo, como se define en esta solicitud, opcionalmente sustituido, siempre y cuando uno o más de los átomos de carbono indicados en el anillo se reemplacen por un heteroátomo, por ejemplo 1 a 3 heteroátomos, seleccionados de entre N, O o S, y, por ejemplo, cada anillo contenga de 5 a 9 átomos en el anillo. Los ejemplos incluyen tienilo, piridinilo, isoxazolino, benzoxazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, furilo, pirrolilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo o benzoxadiazolilo, preferiblemente tienilo o piridinilo. Los sustituyentes adecuados son por ejemplo metilo, halógeno o formilo. Cuando están sustituidos, es preferiblemente monosustituidos. Heteroarileno significa heteroarilo, como se define en esta solicitud, siempre y cuando el montaje de anillo incluya un radical divalente.

20 Los compuestos de la presente invención que se divulgan son a menudo activos con grupos hidroxilo libres y aminos libres. Las formas del compuesto que tienen el grupo hidroxilo o amina presente en una forma protegida a menudo actúan como profármacos que también se divulgan aquí. Los profármacos son compuestos que se convierten en una forma activa de fármaco después de su administración, a través de una o más transformaciones químicas o bioquímicas. Las formas de los compuestos de la presente divulgación que son fácilmente convertidos en el compuesto reivindicado bajo condiciones fisiológicas son profármacos de los compuestos reivindicados. Los ejemplos de profármacos incluyen formas en donde un grupo hidroxilo se acila para formar un éster relativamente lábil tal como un éster de acetato, y formas en donde un grupo amino se acila con el grupo carboxilato de glicina o un L-aminoácido tal como cerina, forman un enlace amida que es particularmente susceptible de hidrólisis por enzimas metabólicas comunes. Algunas moléculas de la presente invención pueden ser en sí mismas profármacos, tales como aquellos que contienen un residuo de fosfato de fórmula (h) que puede ser enzimáticamente desfosforilado hasta un grupo hidroxilo. Alternativamente, un compuesto de la invención en donde R_2 y/o R_5 incluyen un grupo hidroxilo libre, puede ser enzimáticamente fosforilado hasta un compuesto que contiene un residuo de fosfato de fórmula (h). La presente invención también incluye tanto los compuestos enzimáticamente fosforilados como los desfosforilados de fórmula I como los reivindicados, opcionalmente en equilibrio.

35 Los compuestos de fórmula I pueden existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo sales de adición con por ejemplo ácidos inorgánicos, tales como sales de clorhidrato, bromhidrato o sulfato, sales con ácidos orgánicos, tales como acetato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, malato, metanosulfonato o bencenosulfonato; cuando el grupo (h) está presente y R_9 o R_{10} es -OH, también puede estar presente el grupo (h) en forma de sal, por ejemplo una sal de amonio o sales con metales tales como sodio, potasio, calcio, cinc o magnesio, o una mezcla de los mismos. Compuestos de fórmula I como los reivindicados y sus sales en forma de hidrato o de solvato también hacen parte de la invención.

45 Cuando los compuestos de fórmula I tienen centros asimétricos en la molécula, se obtienen diferentes isómeros ópticos. La presente invención también abarca enantiómeros, racematos, diastereoisómeros y mezclas de los mismos. Por ejemplo el átomo central de carbono que soporta a R_2 , CH_2-R_5 Y NR_3R_4 puede tener la configuración R o S. Se prefieren los compuestos que tienen la configuración R en su átomo central de carbono. Además, cuando los compuestos de fórmula I incluyen isómeros geométricos, la presente invención abarca compuestos cis, compuestos trans y mezclas de los mismos. Consideraciones similares aplican en relación con los materiales de partida que exhiben átomos de carbono asimétricos o enlaces insaturados como se mencionó anteriormente.

En los compuestos de fórmula (I), se prefieren los siguientes significados en forma individual o en cualquier subcombinación:

50 1. R_1 es preferiblemente fenilo para-monosustituido sustituido por un grupo de fórmula (a), (b) o (c) como se definió anteriormente;

2. R_1 es fenilo monosustituido por un grupo de fórmula (a), preferiblemente en la configuración trans;

3. En el grupo de fórmula (a), R_6 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono de cadena lineal, ciclopropilo o ciclopropilmetilo;

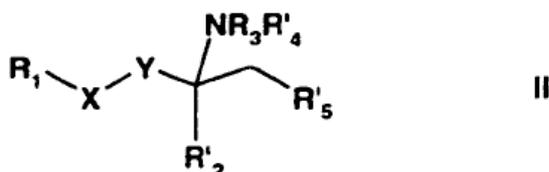
4. En el grupo de fórmula (a), R₇ es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono, o alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono de cadena lineal, vinilo, alilo o propin-2-ilo;

5. R₂ es metilo o hidroximetilo, más preferiblemente hidroximetilo;

5 6. Cada uno de R₉ y R₁₀ es -OH;

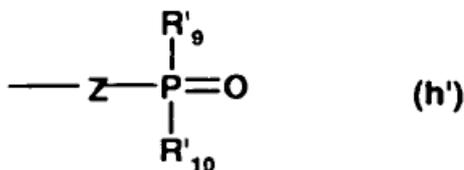
7. Z es O.

La presente invención también incluye un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I como el reivindicado cuyo proceso comprende remover los grupos hidrolizables presentes en un compuesto de fórmula II



10 en donde X, Y, R₁ y R₃ son como se definió anteriormente, R₄' es un grupo protector amino, R₂' tiene uno de los significados dados para R₂ anterior excepto por que el OH terminal cuando está presente en el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por OH está en forma protegida por el residuo de fórmula (h) es reemplazado por un residuo de fórmula (h') y R₅' es R₅' en el cual R₅' es H, -OH en forma protegida o un residuo de fórmula (h'), siempre y cuando al menos uno de R₂' y R₅' sea OH en forma protegida o un residuo de fórmula (h'), siendo el residuo de fórmula (h'):

15



en donde Z es como se describió anteriormente, cada uno de R₉ y R₁₀' es un grupo hidrolizable y, donde se requiera, convertir los compuestos de fórmula I obtenidos en forma libre en la forma de la sal deseada, o viceversa.

20 El proceso se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos conocidos en el arte. Los grupos hidrolizables pueden ser grupos protectores hidroxilo y amino, por ejemplo cuando los compuestos de fórmula I están libres de un residuo de fórmula (h), y/o grupos tales como R₉' y R₁₀'. Los ejemplos de grupos protectores para grupos hidroxilo y amino son, por ejemplo, como se divulga en "Protective Groups in Organic Synthesis" T. W. Greene, J. Wiley & Sons NY, segunda edición, capítulo 7, 1991, y las referencias citadas allí, por ejemplo bencilo, p-metoxibencilo, metoximetilo, tetrahidropiraniilo, trialkilsililo, acilo, *tert*-butoxi-carbonilo, benci-loxi-carbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo, trifluoroacetilo, trimetilsilil-etanosulfonilo y similares.

25

Preferiblemente R₉' y R₁₀' son idénticos y tienen el significado de, por ejemplo fenoxi o benzoxi o forman juntos un sistema cíclico tal como en 1,5-dihidro-2,4,3-benzodioxafosfina.

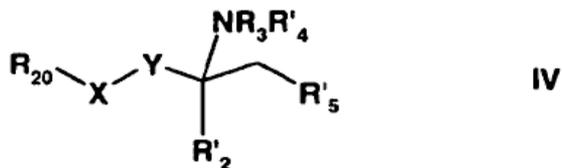
30 Los grupos protectores hidroxilo y amino y/o de los grupos R₄' y R₅' en los compuestos de fórmula II pueden convenientemente ser realizada de acuerdo con métodos conocidos en el arte, por ejemplo por medio de hidrólisis, por ejemplo en un medio básico, por ejemplo usando un hidróxido tal como hidróxido de bario. También se puede realizar por medio de hidrogenólisis, por ejemplo en presencia de un catalizador de Pearlman, por ejemplo como se divulga en J. Org. Chem., 1998, 63, 2375 - 2377. Cuando los compuestos de fórmula II están libres de un residuo de fórmula (h'), la remoción de los grupos protectores hidroxilo y amino también se puede realizar en un medio ácido.

Los compuestos de fórmula II, utilizados como materiales de partida, y sus sales también son novedosos.

35 La presente divulgación también incluye un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula II el cual comprende el acoplamiento de un compuesto de fórmula III:

R₁-Q III

en donde R₁ es como se definió anteriormente, Q es boro, silicio, magnesio, estaño, litio, cobre, o cinc, en donde cada uno de estos elementos se enlaza a uno o más ligandos adecuados, por ejemplo hidroxilo, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituidos por un grupo carboxilo terminal, halógeno o pseudohalógeno, por ejemplo triflato (trifluorometilsulfonato), mesilato, tosilato o cianuro; con un compuesto of fórmula IV:

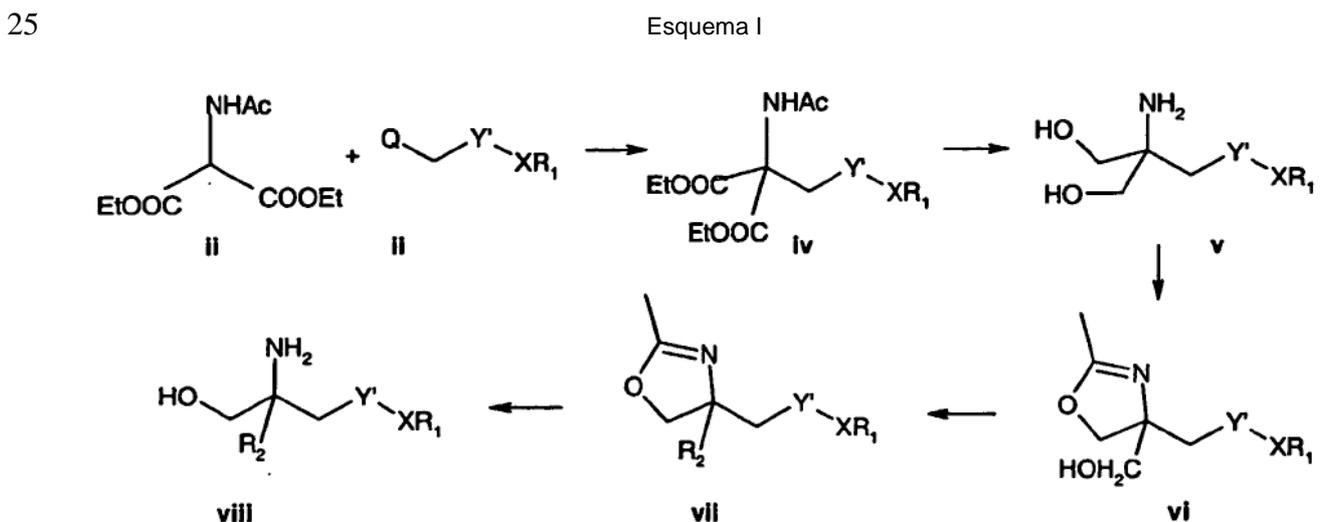


en donde X, Y, R'₂, R'₃, R'₄ y R'₅ son como se especificó anteriormente, y R₂₀ es halógeno, preferiblemente Cl, Br, I, triflato, tosilato o mesilato;

10 bajo la catálisis de un metal de transición o una sal del mismo, por ejemplo paladio, rodio o platino, por ejemplo en presencia de un ligando adecuado, por ejemplo un fosfino, carboxilato o carbeno heterocíclico.

Los compuestos de fórmula II en donde R'₅ es un residuo de fórmula (h') también pueden ser preparados por reacción de un compuesto de fórmula II en donde R'₅ es hidroxilo en forma protegida o desprotegida, con el correspondiente agente de fosforilación, por ejemplo un clorhidrato de fósforo, por ejemplo difenilclorofosfato o dibencilclorofosfato, cianoetilfosfato, un fosforamidato tal como *N*-fenil fosforamidato, 3-(dietilamino)-1,5-dihidro-2,4,3-benzodioxafosfepina y similares.

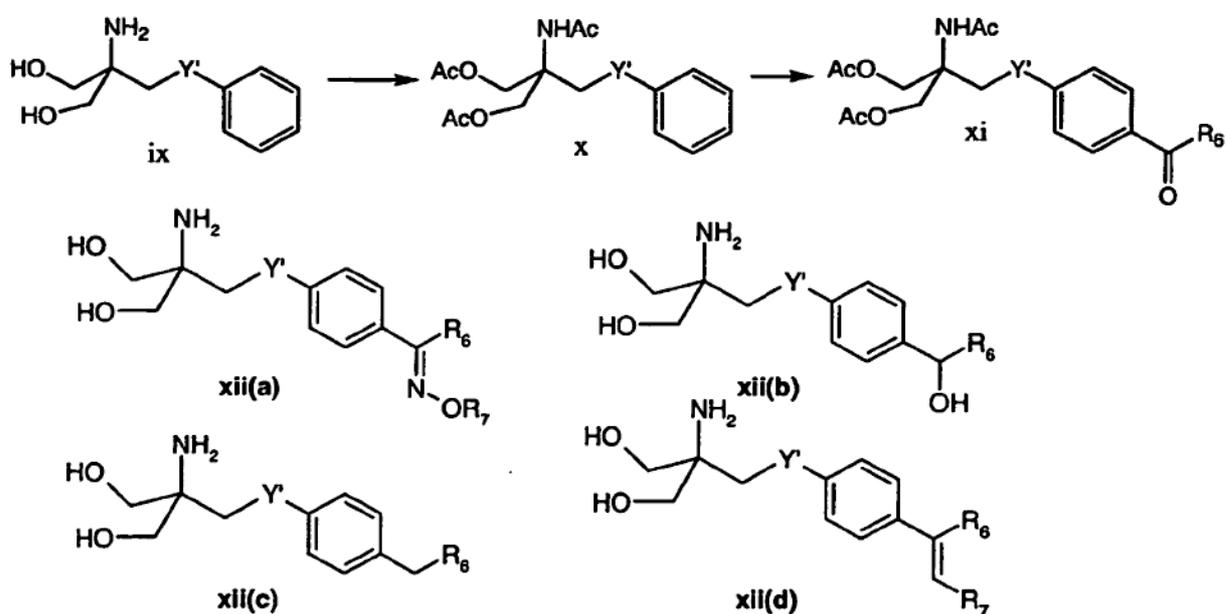
Muchos compuestos de la presente invención, que tiene la estructura general de la Fórmula I, pueden ser sintetizados a partir de ésteres de aminomalonato protegidos tales como ii (Esquema I). Este compuesto puede ser fácilmente alquilado por medio de agentes de alquilación tales como iii (en donde Y' es CH₂, CH(OH) o C=O) que tiene los grupos salientes (-Q) tales como bromo, yodo, o un éster sulfonato de alquilo o de arilo. Estos agentes de alquilación y los métodos para su preparación generalmente son bien conocidos en el arte. Los productos de estas alquilaciones son compuestos tales como iv, que pueden ser reducidos para producir compuestos v de la presente invención. Esta aproximación permite la síntesis de compuestos v, que tienen diferentes grupos X-R₁ y grupos de enlazamiento entre X y el aminopropanodiol.



Compuestos tales como v pueden ser usados para preparar otros compuestos de la presente invención, utilizando estrategias de protección bien conocidas (Esquema I) para diferenciar los dos grupos hidroxilo. Por ejemplo, v puede ser protegido como una oxazolina (vi), dejando un grupo hidroxilo libre para una adición de grupos funcionales adicionales. Se pueden utilizar métodos bien conocidos en el arte (alquilación, acilación, oxidación, reducción, y combinaciones de estas etapas) para convertir el grupo CH₂OH del compuesto vi en diferentes grupos R₂ para proporcionar otros compuestos que estén dentro del alcance de la presente invención tales como vii y viii.

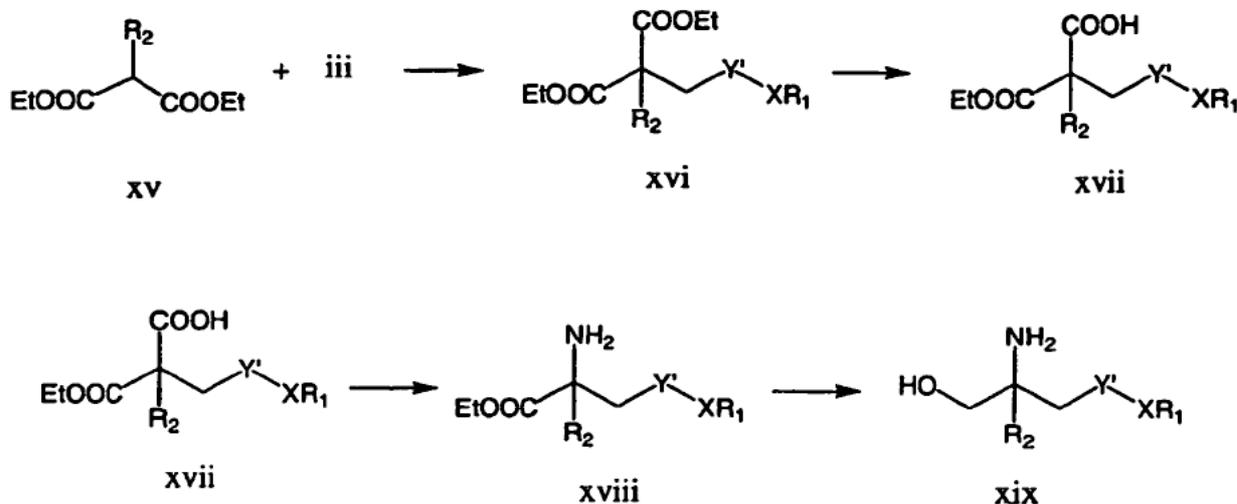
Alternativamente, se puede proteger un compuesto de fórmula ix por medio de acilación, por ejemplo, permitiendo la adición de grupos funcionales del grupo alquilo (Esquema II, en donde Y', R₆ y R₇ son como se describió anteriormente). Cuando el grupo arilo es un fenilo, como se muestra por ejemplo con ix, puede ser acilado para producir un compuesto x que pueda sufrir una acilación de Friedel-Crafts bajo condiciones convencionales para producir un compuesto tal como xi. Este compuesto acilado puede ser luego transformado adicionalmente en compuestos tales como xii(a), xii(b), xii(c) y xii(d) por medio de procedimientos bien conocidos por parte de aquellos capacitados en el arte. Por ejemplo, la conversión en una oxima (xii(a)) se logra por medio de tratamiento con una alcoxiamina como la descrita más adelante para el Ejemplo 5. La reducción al alcohol xii(b) se puede lograr con borohidruro de sodio, por ejemplo; una reducción adicional para remover el grupo hidroxilo (produciendo xii(c)) se puede lograr con hidrogenación catalítica o con trietilsilano y ácido trifluoroacético. La olefinación para formar xii(d) se puede lograr con las condiciones de Wittig o Homer-Emmons, a través de una olefinación de Petersen, o por medio de una adición de Grignard seguida por eliminación del alcohol bencílico. Tales transformaciones permiten la incorporación de diversos sustituyentes sobre los grupos arilo de los compuestos de la presente invención.

Esquema II



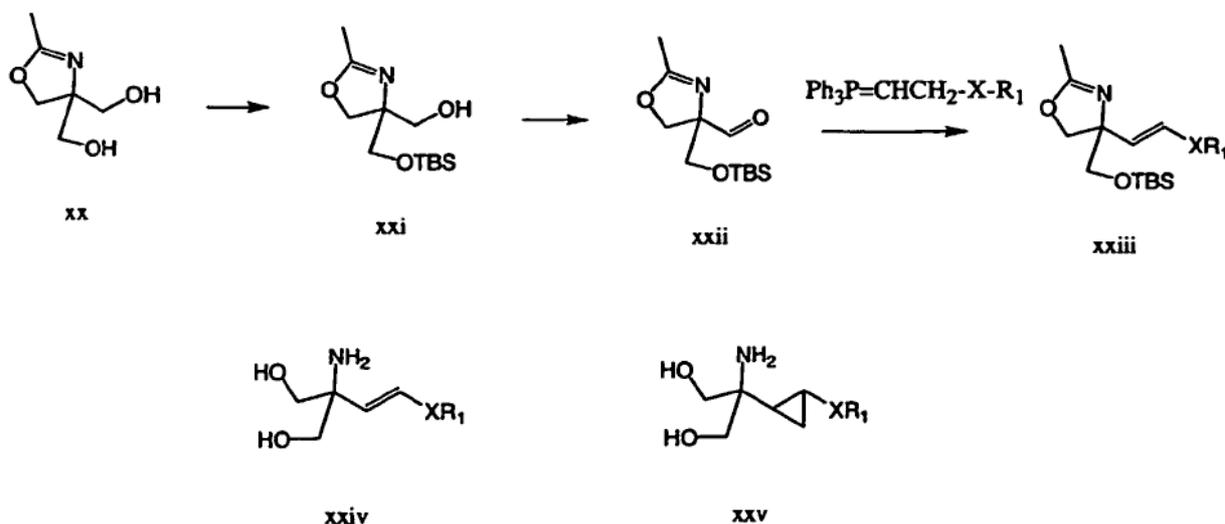
Otro método general para la preparación de compuestos donde R₂ es diferente de CH₂OH o un residuo de fórmula (h) (denominado aquí como R''₂), comienza con un éster de malonato tal como xv que puede ser alquilado con un agente de alquilación tal como iii (Esquema III, en donde Y' es como se describió anteriormente). Esto proporciona al compuesto intermedio xvi, que puede ser selectivamente hidrolizado bajo condiciones conocidas en el arte para producir xvii. Los compuestos de esta estructura general pueden ser convertidos en una amida o acil azida, por ejemplo, que pueden ser usadas para preparar compuestos xix. La reducción del grupo éster proporciona entonces compuestos xix de la presente invención. Esto permite acceso a compuestos en donde R₂ es un grupo arilo tal como por ejemplo 2-hidroxifenilo.

Esquema III



5 Otro método versátil para la preparación de compuestos de la presente invención utiliza xx, que es un compuesto conocido que puede ser selectivamente protegido como xxi y oxidado para proporcionar xxii (Esquema IV, en donde Y' es como se describió anteriormente). El aldehído xxii se puede usar para una reacción de olefinación de Wittig, por ejemplo para producir xxiv. Este compuesto, después de desprotección, puede proporcionar compuestos xxv de la presente invención. Alternativamente, puede ser usado para sintetizar otros compuestos tales como por ejemplo el compuesto xxvi, que se produce por ciclopropanación de la olefina de xxiv seguido por desprotección.

Esquema IV



10

15

20

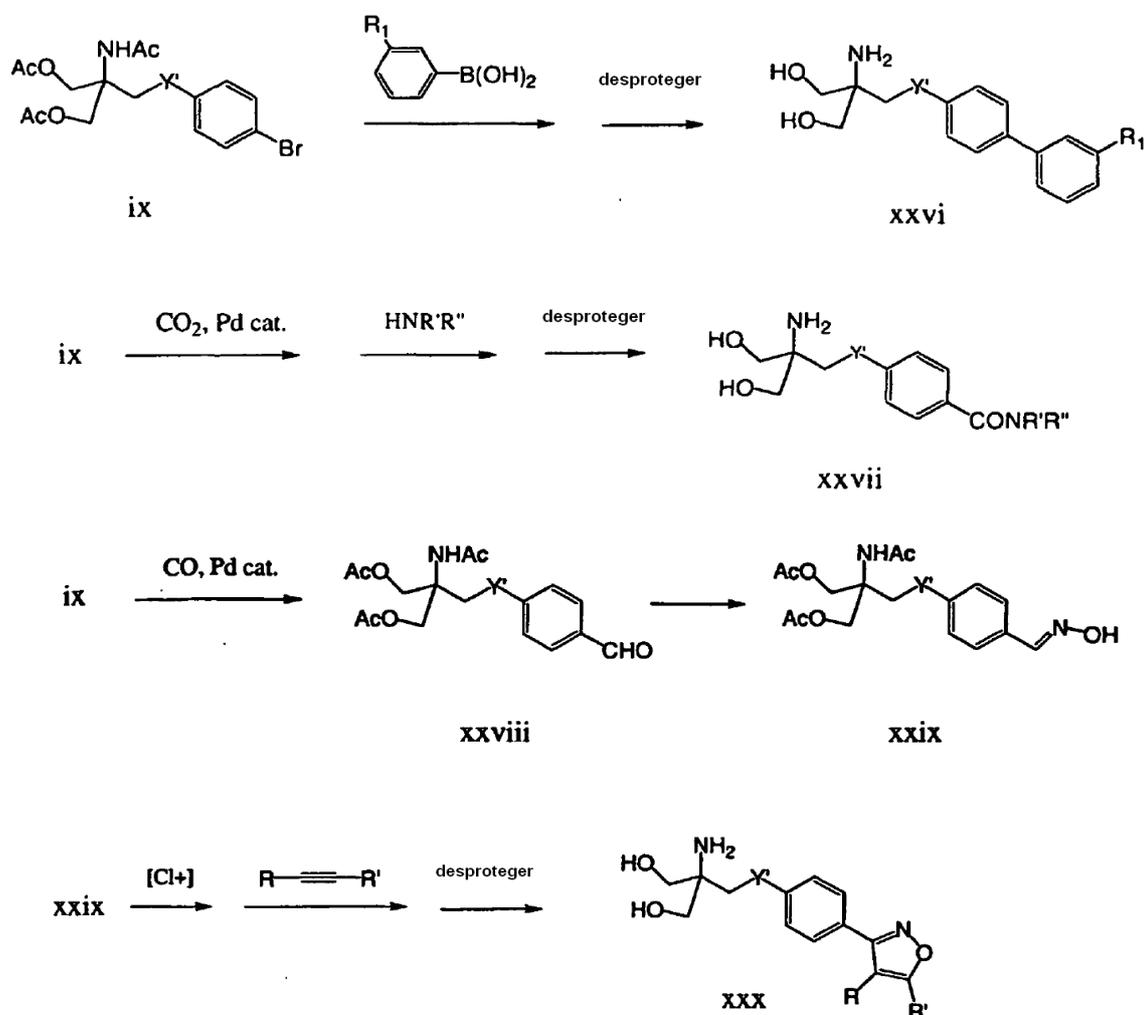
Ciertos compuestos de los esquemas anteriores sirven como compuestos intermedios versátiles que permiten la adición de grupos funcionales adicionales del grupo X (Esquema V, en donde Y' es como se describió anteriormente). Por ejemplo, compuestos tales como iv, x, xvi, y xxiii tienen sus grupos hidroxilo y amina protegidos; cuando X en tales compuestos es X' que contienen ciertos grupos funcionales, ellos pueden ser usados para introducir nuevas características en X. Por ejemplo, si X' es un grupo bromofenilo, bromopiridilo o similar, adecuado para reacciones de Suzuki y reacciones de acoplamiento similares catalizadas por paladio, X' puede ser arilado para proporcionar compuestos biarilo de la presente divulgación, por ejemplo compuestos de Fórmula I que contienen un grupo biarilo, como xxvi.

Alternativamente, tales compuestos bromofenilo y similares pueden ser carboxilados en presencia de un catalizador de paladio y CO₂, y se puede utilizar el grupo carboxilo para introducir características tales como un grupo amida. Además, tales compuestos bromofenilo similares se pueden carbonilar en presencia de un catalizador de paladio y CO, para introducir un grupo aldehído. El aldehído puede ser utilizado entonces por ejemplo en reacciones de

Grignard o de Wittig para introducir nuevos grupos alquilo o arilo, o puede ser por ejemplo convertido en una oxima por reacción con una hidroxilamina. Se pueden utilizar oximas tales como xxix para generar compuestos intermedios de óxido de nitrilo por medio de procedimientos bien conocidos en el arte, y estos experimentan fácilmente reacciones de cicloadición [3 + 2] con olefinas y acetilenos para producir isoxazolinas e isoxazoles, respectivamente.

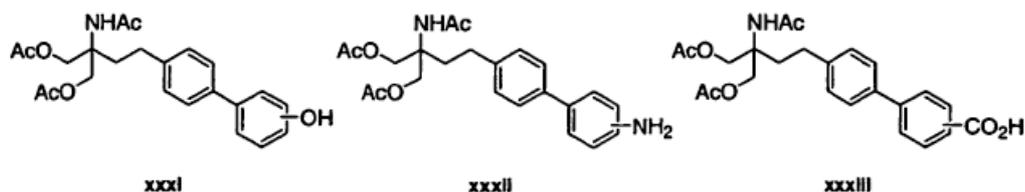
5

Esquema V

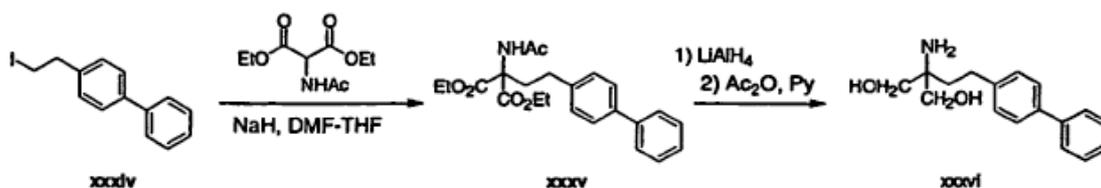


Además, utilizando compuestos intermedios protegidos tales como xxiii anterior, se puede convertir un anillo arilo X fácilmente por medio de métodos conocidos en el arte en un ácido arilborónico o una especie ariltrimilestaño que puede ser usada en reacciones de acoplamiento tipo Suzuki o Stille para producir otros compuestos biarilo de la presente invención.

Alternativamente, un compuesto de partida en donde X contiene un grupo nitro como sustituyente, ese grupo puede ser reducido y alquilado, acilado o sulfonilado para producir otros compuestos de la presente invención. Un grupo hidroxilo presente en forma protegida puede ser desprotegido y alquilado o bien modificado incluyendo ser convertido en un grupo funcional trifluorometilsulfonato ("triflato") o similar que sea útil para reacciones de reemplazo catalizadas por paladio. Otros sustituyentes pueden igualmente ser incorporados en los grupos arilo de compuestos intermedio tales como aquellos ilustrados, como lo apreciarán aquellos capacitados en el arte, y pueden ser transformados también utilizando métodos bien conocidos en otros grupos para proporcionar otros compuestos de la presente invención. Ejemplos de algunos compuestos intermedios muy versátiles de este tipo se muestran a continuación:



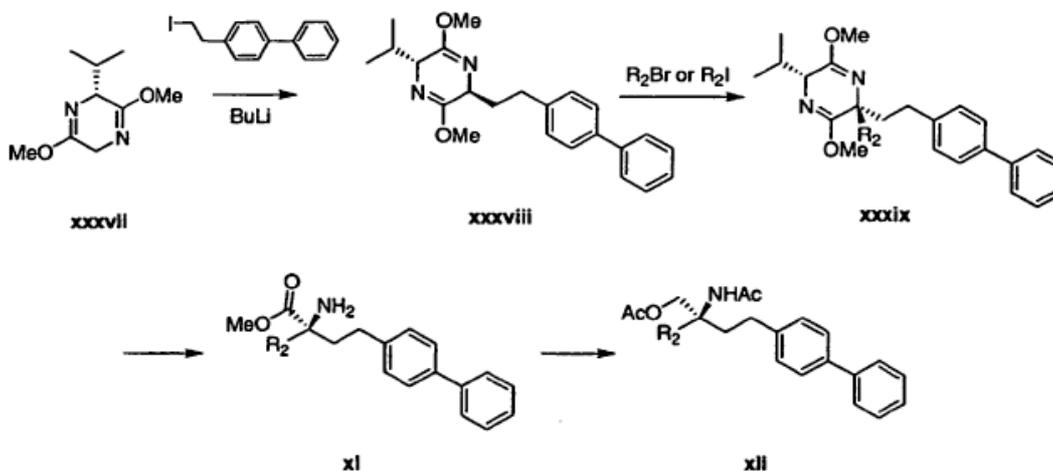
Ciertos compuestos intermedios clave que son particularmente útiles para la realización de la presente invención son conocidos en el arte. Por ejemplo, el compuesto xxxvi, cuya preparación es descrita por Kiuche et al. en J. Med. Chem., 43:2946 - 2961 (2000).



5

Para algunas formas de realización de la presente invención, es deseable preparar compuestos en donde R_2 es R''_2 como enantiómeros individuales. Estos pueden ser obtenidos por medio de los métodos descritos aquí, y los enantiómeros individuales pueden ser separados por medio de métodos tales como cristalización o cromatografía quiral como se conoce en el arte. Sin embargo, también es posible sintetizar los enantiómeros individuales por medio de métodos sintéticos quirales, utilizando metodología de Schöllkopf, por ejemplo. Ambos enantiómeros pueden ser preparados utilizando esta ruta de síntesis y selección apropiada del grupo auxiliar quiral. Por medio de alquilación secuencial del molde quiral xxxvii, se produce el compuesto xxxviii diastereoselectivamente. El compuesto intermedio quiral xli puede ser obtenido a partir de allí por medio de transformaciones posteriores que incluyen hidrólisis, reducción y protección.

10



15

En la medida en que no se describe en forma particular la producción de los materiales de partida, los compuestos son conocidos o pueden ser preparados en forma análoga a métodos conocidos en el arte o como se divulga en los Ejemplo sucesivos.

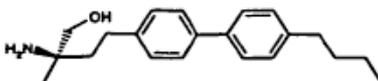
Los siguientes Ejemplos son ilustrativos de la invención.

20 RT = temperatura ambiente

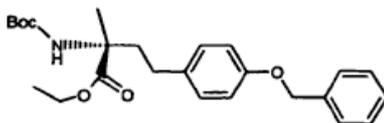
DCM = diclorometano

Bn = bencilo

Ejemplo 1: (R)-2-Amino-4-(4'-butil-bifenil-4-il)-2-metil-butan-1-ol

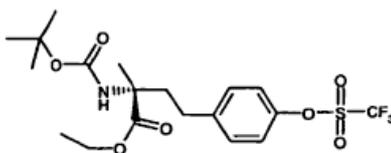


a) éster etílico del ácido (R)-4-(4-benciloxi-fenil)-2-tert-butoxicarbonilamino-2-metil-butírico



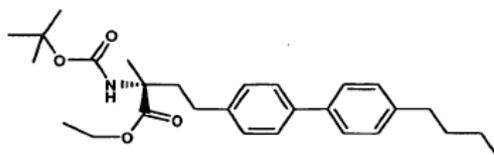
5 A una solución de (2R,5R)-2-[2-(4-benciloxi-fenil)-etil]-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidro-pyrazina (6,9 g, preparada como se divulga en el documento WO 02/76695 cuyo contenido se incorpora aquí por referencia) en dioxano seco (170 ml) se le añaden 105 ml de HCl 0,5 N en agua. Después de dejar reposar la solución homogénea durante la noche, se le añade acetato de etilo (300 ml) y se extrae la mezcla con agua (3 x 150 ml). Se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se evapora el solvente. Se disuelve el producto sin procesar en DCM y después de la adición de anhídrido de t-butiloxycarbonilo (5,17 g) se deja reposar durante la noche. Se remueve el disolvente al vacío y se purifica el residuo sin procesar por medio de cromatografía utilizando éter dietílico/hexano (1/5) (R_f = 0,2, MS: (ES+): 428,5 (M+H)⁺).

b) éster etílico del ácido (R)-2-tert-butoxicarbonilamino-2-metil-4-(4-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-butírico



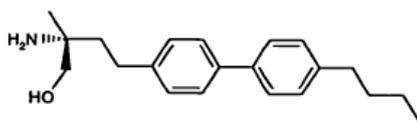
15 Se disuelve éster etílico del ácido (R)-4-(4-benciloxi-fenil)-2-tert-butoxicarbonilamino-2-metil-butírico (2,78 g) en acetato de etilo (100 ml) y se hidrogena a presión atmosférica y RT usando Pd/C (500 mg) durante 16 h. La filtración sobre talco es seguida por la remoción del disolvente al vacío para producir un aceite incoloro (R_f (dietil éter/hexano = 1/1) = 0,32, MS: (ES+): 338,4 (M+H)⁺). El fenol sin procesar (2,20 g) y piridina (2,6 ml) se disuelven en DCM y se enfría a 0°C. Se añade gota a gota anhídrido trifluorometano sulfónico (1,3 ml) y se agita la mezcla a 0°C durante 30 min. Después de la adición de agua (20 ml) y DCM (30 ml), se lava la mezcla con NaOH 0,5 N (15 ml), agua (20 ml), ácido cítrico 1 M (2 x 25 ml) y agua (20 ml). Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se remueve el disolvente y se purifica el material sin procesar por cromatografía usando éter dietílico/hexano (1/2) produciendo el producto deseado como un aceite incoloro (R_f = 0,44, MS: (ES+): 470,5 (M+H)⁺).

c) éster etílico del ácido (R)-2-tert-butoxicarbonilamino-4-(4'-butil-bifenil-4-il)-2-metil-butírico



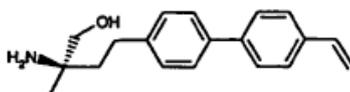
25 Se suspenden éster etílico del ácido (R)-2-tert-butoxicarbonilamino-2-metil-4-(4-trifluorometano sulfoniloxi-fenil)-butírico (100 mg), ácido 4-butilborónico (75 mg) y K₂CO₃ (44 mg) en tolueno seco (3 ml). Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 10 min, se añade tetrakis(paladiotriifenil)-fosfina (5 mg) y se agita la mezcla a 95°C bajo atmósfera de argón durante 16 h. Después de enfriar a RT, se añade acetato de etilo (5 ml) y se lava la mezcla con NaOH 0,5 N (2 ml), agua (2 ml), ácido cítrico 1 M (2 x 2 ml) y agua (2 ml). Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se remueve el disolvente y se purifica el material sin procesar por cromatografía usando éter dietílico/hexano = 1/5 (R_f = 0,14, MS: (ES+): 454,6 (M+H)⁺).

d) (R)-2-Amino-4-(4'-butil-bifenil-4-il)-2-metil-butan-1-ol



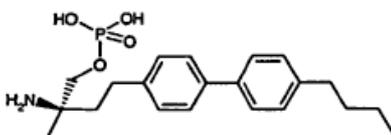
- 5 A una solución de éster etílico del ácido (R)-2-tert-butoxicarbonilamino-4-(4'-butil-bifenil-4-il)-2-metil-butírico (22 mg) en éter dietílico se le añade borohidruro de litio (20 mg). Después de agitar la suspensión durante 9 h a RT, se le añade acetato (5 ml) y se lava la mezcla con agua (2 ml), ácido cítrico 1 M (2 x 2 ml) y agua (2 ml). Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se remueve el disolvente y se purifica el material sin procesar por cromatografía usando éter dietílico/hexano (1/1) (R_f = 0,31, MS: (ES⁺): 412,6 (M+H)⁺). Se disuelve el producto purificado en dioxano que contiene HCl 4 M y se deja a temperatura ambiente durante 16 h. Después de liofilización, se obtiene el compuesto deseado como un sólido de color blanco en la forma de una sal de clorhidrato (R_f = 0,48 en DCM/metanol 100/15, MS: (ES⁺): 312,5 (M+H)⁺).

- 10 **Ejemplo 2:** (R)-2-Amino-4-(4'-vinil-bifenil-4-il)-2-metil-butan-1-ol



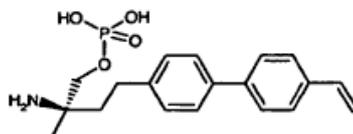
- 15 El compuesto del título se obtiene siguiendo el procedimiento divulgado en el Ejemplo 1, pero utilizando los materiales de partida apropiados, por ejemplo ácido vinilfenilborónico en vez de ácido 4-butilborónico en la etapa c). El compuesto se obtiene como un sólido de color amarillento, en forma de una sal de clorhidrato. MS: (ES⁺): 282,4 (M+H)⁺

Ejemplo 3: Mono-((R)-2-amino-4-(4'-butil-bifenil-4-il)-2-metil butil} éster de ácido fosfórico



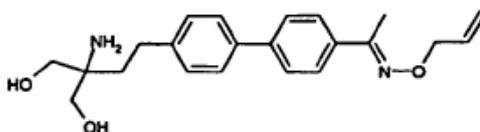
El compuesto del Ejemplo 1c) se convierte en el correspondiente monoéster de ácido fosfórico de acuerdo con el procedimiento divulgado en el documento WO 02/18395.

- 20 **Ejemplo 4:** Mono-((R)-2-amino-4-(4'-vinil-bifenil-4-il)-2-metil-butil} éster de ácido fosfórico



El éster etílico del ácido (R)-2-tert-butoxicarbonilamino-4-(4'-vinil-bifenil-4-il)-2-metil-butírico se convierte en el correspondiente monoéster de ácido fosfórico siguiendo un procedimiento como el divulgado en el documento WO 02/18395.

- 25 **Ejemplo 5:** 1-[4'-(3-Amino-4-hidroxi-3-hidroximetil-butil-bifenil-4-il)]-etanona-O-alil-oxima



Etapa A: éster dietílico del ácido 2-acetilamino-2-(2-bifenil-4-il-2-oxo-etil)-malónico

Se añade hidruro de sodio (15 mmoles) a etanol anhidro (50 mL). A esta solución resultante de etóxido de sodio se

- le añade éster dietílico del ácido 2-acetilaminomalónico (15 mmoles) en una porción. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade luego una solución de 4'-fenil-2-bromoacetofenona (10 mmoles) en etanol (10 mL) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 h. Después de concentrar a presión reducida, se disuelve el residuo en EtOAc y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Después de la remoción del disolvente, se purifica el material sin procesar por medio de cromatografía en columna usando EtOAc/hexano (1/3) produciendo el producto deseado como un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 4.28 (m, 6H), 1.98 (s, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6H); MS: (ES⁺): 412,2 (M+1)⁺.

Etapa B: 4-acetoxi-2-acetoximetil-2-acetilamino-4-bifenil-4-il-butil éster de ácido acético

- 10 A una solución de éster dietílico del ácido 2-acetilamino-2-(2-bifenil-4-il-2-oxo-etil)-malónico (5 mmoles) en EtOH al 95% (50 mL) se le añade NaBH₄ (25 mmoles) en porciones. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, se detiene la reacción con NH₄Cl saturado. Después de remover el EtOH a presión reducida, se extrae la solución acuosa con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, se disuelve el residuo en CH₂Cl₂ anhidro (25 mL). Luego se añaden Ac₂O (30 mmoles) y piridina (60 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, se lava secuencialmente con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado, y salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Después de la remoción del disolvente, se purifica el material sin procesar por medio de cromatografía en columna usando EtOAc/hexano (1/1) para producir el producto deseado como un sólido de color blanco. MS: (ES⁺): 456,2 (M+1)⁺.

Etapa C: 2-acetoximetil-2-acetilamino-4-bifenil-4-il-butil éster de ácido acético

- 20 Se disuelve 4-acetoxi-2-acetoximetil-2-acetilamino-4-bifenil-4-il-butil éster de ácido acético (5 mmoles) en EtOH (50 mL) y se hidrogena a presión atmosférica usando Pd-C al 10% (10%) a temperatura ambiente durante 12 h. Después de filtración y concentración, se obtiene el producto sin procesar como un sólido de color blanco y se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: (ES⁺): 398,2 (M+1)⁺.

Etapa D: 2-acetoximetil-2-acetilamino-4-(4'-acetilbifenil-4-il)-butil éster de ácido acético

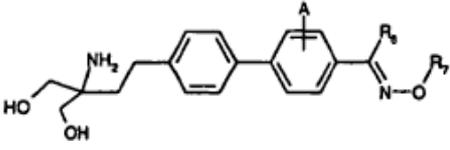
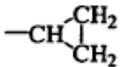
- 25 A una suspensión de AlCl₃ (16 mmoles) en DCE (20 mL) se le añade AcCl (8 mmoles) en una porción. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añade a la solución 2-acetoximetil-2-acetilamino-4-bifenil-4-il-butil éster de ácido acético (2 mmoles) en DCE (5 mL). Después de 30 min adicionales, se vierte la mezcla en NaOH 1 N enfriado con hielo y se extrae con DCM. Se lava la fase orgánica con HCl 1 N, salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Después de concentrar, se purifica el material sin procesar por cromatografía en columna usando EtOAc/hexano (2/1) para producir el producto deseado como un sólido de color blanco. MS: (ES⁺): 439,2 (M+1)⁺.

Etapa E: 1-[4'-(3-Amino-4-hidroxi-3-hidroximetil-butil)-bifenil-4-il]etanona-O-alil-oxima

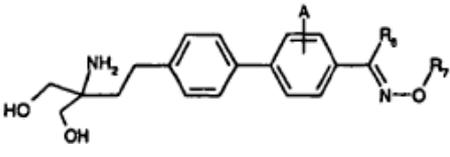
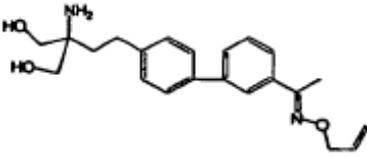
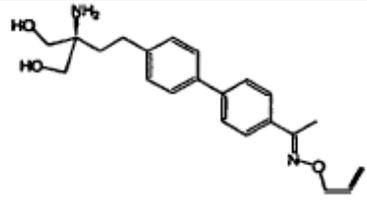
- 35 A una solución de 1-[4'-(3-amino-4-hidroxi-3-hidroximetil-butil)-bifenil-4-il]etanona-O-alil-oxima (0,2 mmoles) en MeOH (1 mL) se le añade una sal de clorhidrato de O-alilalcoxilamina (0,24 mmoles) y Et₃N (0,23 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, se concentra y se disuelve el residuo en DCM, que se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, se disuelve el producto crudo en TFH (1 mL) y se trata con una solución acuosa de LiOH 2 N (0,5 mL). Se agita la mezcla resultante a reflujo durante 1 h y se diluye con H₂O (10 mL). Luego se extrae con EtOAc (3 x 5 mL) y se lava la fase orgánica combinada con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Después de concentrar, se purifica el producto crudo con LC-MS para producir el producto deseado como un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.13 (s, 1 H), 4.28 (m, 6H), 1.98 (s, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6H); MS: (ES⁺): 369,2 (M+1)⁺.

Por medio de la repetición del procedimiento descrito en el Ejemplo 5, usando materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de Fórmula I como se identifican en la Tabla I.

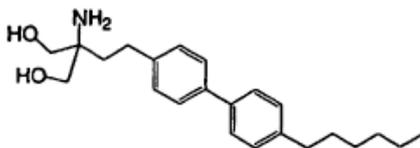
TABLA I

Ejemplo No.				Datos físicos MS (M+1)
	A	R ₆	R ₇	MS (M+1)
6	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₃	371,2
7	H	-CH ₃	-H	329,2
8	H	-CH ₃	-CH ₃	343,2
9	H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	357,2
10	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₃	385,2
11	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	385,2
12	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	397,2
13	H	-CH ₂ CH ₃	-H	343,2
14	H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	371,2
15	H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	383,2
16	H		-CH ₂ CH=CH ₂	395,3
17	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	411,3
18	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	399,3
19	H	-(CH ₂) ₄ CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	425,3
20	H	-(CH ₂) ₄ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	413,3
21	H	-(CH ₂) ₆ CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	453,3
22	-CH ₃ (meta)	-CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	383,2
23	H	-CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	355,2
24	H	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	385,2
25	H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	371,2
26	H	-CH ₃	-(CH ₂) ₄ CH ₃	399,2
27	H	-CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃	413,2

(continuación)

Ejemplo No.				Datos físicos MS (M+1)
28	I (meta)	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	
28.1	F (meta)	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	389,2
29	I (meta)	-CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	
29.1	F (meta)	-CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	387,2
30	I (orto)	-CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	
30.1	F (orto)	-CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	387,2
31	I (orto)	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	
31.1	F (orto)	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	389,2
32	-H	-CH ₃	-CH ₃	367,2
33				369,2
34				369,2

Ejemplo 35: 2-Amino-2-[2-(4'-hexilbifenil-4-il)-etil]propano-1,3-diol



5

Etapa A: 2-acetoximetil-2-acetilamino-4-(4'-hexil-bifenil-4-il)-butil éster de ácido acético

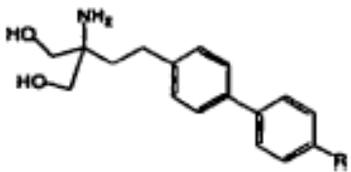
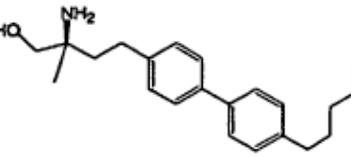
10 A una solución de 2-acetoximetil-2-acetilamino-4-(4'-hexanoil-bifenil-4-il)-butil éster de ácido acético (preparado de acuerdo al Esquema 1) (1 mmol) en ácido trifluoroacético (10 mL) se le añade trietilsilano (2,5 mmoles). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 h. Después de concentrar a presión reducida, se disuelve el residuo en DCM y se lava la solución orgánica con NaHCO₃ saturado y salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, se purifica el producto sin procesar por cromatografía en columna usando EtOAc/hexano (1/1) para producir el compuesto deseado como un sólido de color blanco. MS: (ES⁺): 482,3 (M+1)⁺.

Etapa B: 2-Amino-2-[2-(4'-hexilbifenil-4-il)-etil]propano-1,3-diol

5 Se disuelve 2-acetoximetil-2-acetilamino-4-(4'-hexil-bifenil-4-il)-butil éster de ácido acético (0,2 mmoles) en THF (1 mL) y se trata con una solución acuosa de LiOH 2 N (0,5 mL). Se agita la mezcla resultante a reflujo durante 1 h y se diluye con H₂O (10 mL). Se extrae luego con EtOAc (3 x 5 mL) y se lava la fase orgánica combinada con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Después de concentrar, se purifica el material sin procesar con LC-MS para producir el producto deseado como un sólido de color blanco. MS: (ES⁺): 356,2 (M+1)⁺.

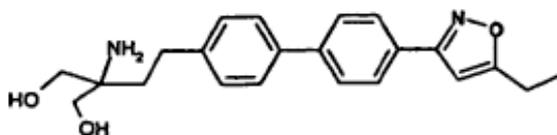
Por medio de la repetición del procedimiento descrito en el Ejemplo 35, usando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de Fórmula I como se identifican en la Tabla II.

TABLA II

Ejemplo No.	 R	Datos físicos MS (M+1)
36	-(CH ₂) ₄ CH ₃	342,2
37	-(CH ₂) ₇ CH ₃	384,2
38	-C(=CHCH ₂ CH ₃)(CH ₂) ₂ CH ₃	368,2
39		326,2

10

Ejemplo 40: 2-Amino-2-[2-[4'-(5-propol-isoxazol-3-il)-bifenil-4-il]-etil]-propano-1,3-diol



Etapa A: 4-[2-(4-Bromofenil)vinil]-4-(t-butildimetilsilaniloximetil)-2-metil-4,5-dihidrooxazol

15 A una suspensión de bromuro de (4-bromobencil)trifenil-fosfonio (6 mmoles) en THF seco (25 mL) se le añade NaH (6 mmoles) en porciones. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añade una solución de 4-(t-butildimetilsilaniloximetil)-2-metil-4,5-dihidrooxazol-4-carbaldehído (preparado de acuerdo con el Esquema 3 usando química bien conocida en el arte) (5 mmoles) en THF (10 mL) en una porción. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Después de concentrar, se trata el residuo con EtOAc/hexano (1/5) (100 mL) y se filtra el sólido. Se lava el filtrado con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Después de concentrar, se purifica el producto sin procesar por cromatografía en columna por medio de EtOAc/hexano (1/5) para producir el producto deseado como un aceite incoloro. MS: (ES⁺): 410,1 (M+1)⁺.

20

Etapa B: 4-[2-(4-Bromofenil)etil]-4-(t-butildimetilsilaniloximetil)-2-metil-4,5-dihidrooxazol

25 Se disuelve 4-[2-(4-bromofenil)vinil]-4-(t-butildimetilsilaniloximetil)-2-metil-4,5-dihidrooxazol (3 mmoles) en etanol (15 mL) y se hidrogena a presión atmosférica en presencia de clorotris(trifenilfosfina) rodio(I) (10%). Se agita la mezcla a 40°C durante 12 h. Después de filtración y concentración, se obtiene el producto sin procesar como un aceite incoloro que se utiliza directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: (ES⁺): 412,1 (M+1)⁺.

a) Etapa C: 4-{2-[4-(t-butildimetilsilaniloximetil)-2-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il]etil}-bifenil-4-carbaldehído

5 La mezcla de 4-[2-(4-bromofenil)etil]-4-(t-butildimetilsilaniloximetil)-2-metil-4,5-dihidrooxazol (2 mmoles), ácido 4-fomilfenilborónico (2,4 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,2 mmoles) y Na₂CO₃ (9,6 mmoles) en tolueno (5 mL), EtOH (1,5 mL) y H₂O (5 mL) se agita a 90°C durante 5 h. Se disuelve con H₂O (15 mL) y EtOAc (15 mL) y se lava la fase orgánica con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Después de concentrar, se purifica el producto sin procesar por cromatografía e columna usando EtOAc/hexano (1/4) para producir el producto deseado como un sólido de color blanco. MS: (ES⁺): 438,2 (M+1)⁺.

b) Etapa D: 2-acetoximetil-2-acetilamino-4-(4'-formilbifenil-4-il)butil éster de ácido acético

10 A una solución de 4-[2-[4-(t-butildimetilsilaniloximetil)-2-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il]etil}-bifenil-4-carbaldehído (2 mmoles) en TF (10 mL) se le añade solución acuosa de HCl 1 N (5 mL). La mezcla se somete a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se neutraliza por medio de Na₂CO₃ saturado y se extrae con EtOAc (20 X 3). Se lava la fase orgánica combinada con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Después de concentrar, se disuelve el residuo en DCM seco (10 mL) y se trata con Ac₂O (8 mmoles) y piridina (16 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, se lava la solución con HCl 1 N y salmuera y se seca sobre Na₂SO₄.
15 Después de concentrar, se purifica el producto sin procesar por cromatografía en columna usando EtOAc/hexano (1/1) para producir el producto deseado como un sólido de color blanco. MS: (ES⁺): 426,2 (M+1)⁺.

c) Etapa E: 2-acetoximetil-2-acetilamino-4-[4'-(hidroxiiminometil)-bifenil-4-il]butil éster de ácido acético

20 A una solución de 2-acetoximetil-2-acetilamino-4-(4'-formil-bifenil-4-il)butil éster de ácido acético (1 mmol) en metanol (10 mL) se le añade a NH₂OH.HCl (1,2 mmoles) y Et₃N (1,1 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de concentrar, se disuelve el residuo en DCM (20 mL) y se lava con H₂O y salmuera. El producto sin procesar, después de concentración, se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: (ES⁺): 441,2 (M+1)⁺.

d) Etapa F: 2-acetoximetil-2-acetilamino-4-[4'-(5-propil-isoxazol-3-il)bifenil-4-il]butil éster de ácido acético

25 Una mezcla de 2-acetoximetil-2-acetilamino-4-[4'-(hidroxiimino-metil)bifenil-4-il]butil éster de ácido acético (0,2 mmoles), NaOCl (2 mmoles), Et₃N (3 mmoles) y pentino (40 mmoles) en DCM (4 mL) y H₂O (1 mL) se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Se diluye con DCM (5 mL) y H₂O (10 mL) y se lava la fase orgánica con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Después de concentrar, se purifica el producto sin procesar por cromatografía en columna usando EtOAc/hexano (1/1) para producir el producto deseado como un sólido de color blanco. MS: (ES⁺): 507,2 (M+1)⁺.

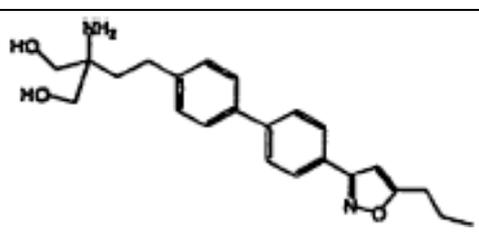
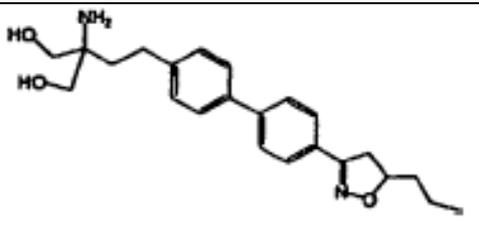
30 e) Etapa G: 2-Amino-2-[2-[4'-(5-propil-isoxazol-3-il)-bifenil-4-il]etil]propano-1,3-diol

35 Se disuelve 2-acetoximetil-2-acetilamino-4-[4'-(5-propil-isoxazol-3-il)-bifenil-4-il]butil éster de ácido acético (0,1 mmoles) en THF (1 mL) y se lo trata con solución acuosa de LiOH 2 N (0,5 mL). Se agita la mezcla resultante a reflujo durante 1 h y se diluye con H₂O (10 mL). Luego se extrae con EtOAc (3 x 5 mL) y se lava la fase orgánica combinada con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Después de concentrado, se purifica el producto sin procesar con LC-MS para producir el producto deseado como un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.53 (q, J = 11.0 Hz, 4H), 2.81 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.79 (m, 4H), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS: (ES⁺): 381,2 (M+1)⁺.

Por medio de la repetición del procedimiento descrito en el Ejemplo 40, usando materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula I como se identifican en la Tabla III.

40

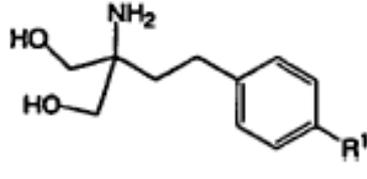
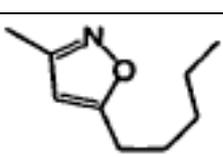
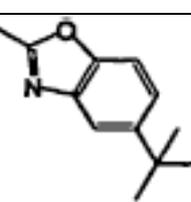
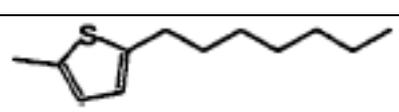
TABLA III

Ejemplo No.	Estructura	Datos física MS (M+1)
41		381,2
42		383,2

Por medio de la repetición del procedimiento apropiado descrito anteriormente, utilizando materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula I como se identifican en las Tabla IV, V y VI.

5

TABLA IV

Ejemplo No.		Datos físicos MS (M+1)
	R ¹	
43		333,2
44		369,2
45		376,2

(continuación)

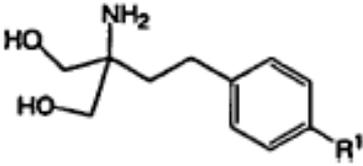
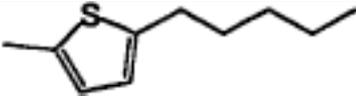
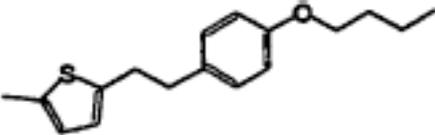
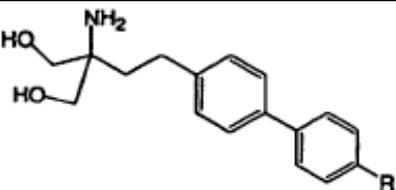
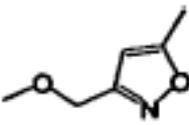
Ejemplo No.		Datos físicos MS (M+1)
	R ¹	
46		348,2
47		454,2

TABLA V

Ejemplo No.		Datos físicos MS (M+1)
	R	
48	-O(CH ₂) ₂ CH ₃	330,2
49		342,2
50	-O(CH ₂) ₃ CH ₃	344,2
51	-OCH ₂ CH ₃	316,2
52	-O(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	358,2
53	-O(C ₆ H ₅)	364,2
54	-O(CH ₂) ₄ CH ₃	358,2
55		383,2

(continuación)

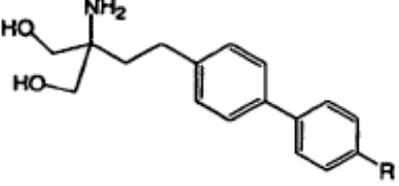
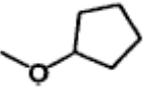
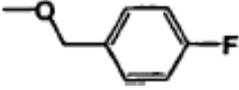
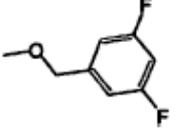
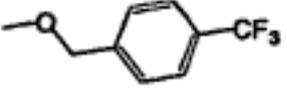
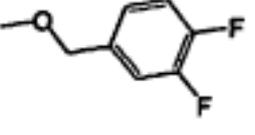
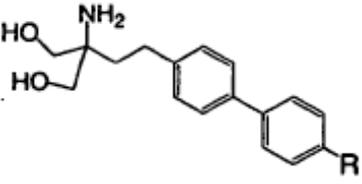
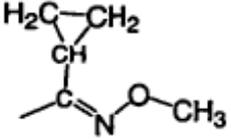
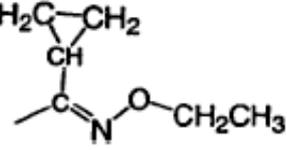
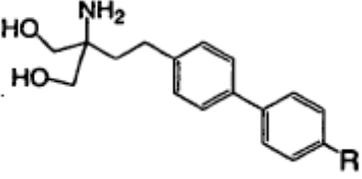
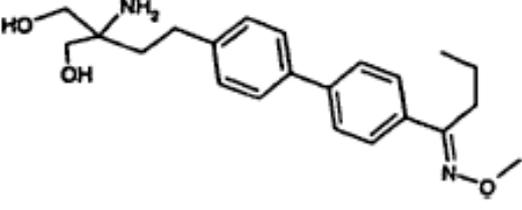
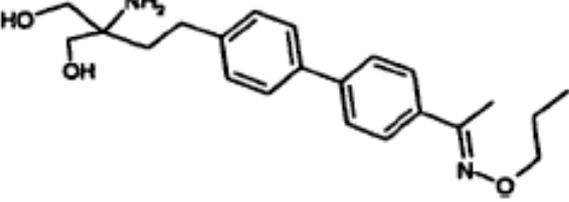
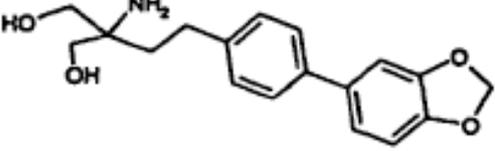
Ejemplo No.	 R	Datos físicos MS (M+1)
56	-O(CH ₂) ₂ (C ₆ H ₅)	392,2
57		356,2
58	-O(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃	360,2
59	-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	346,2
60		396,2
61		414,2
62		446,2
63		414,2
64		401,2

TABLA VI

Ejemplo No.	 R	Datos físicos MS (M+1)
65	H	272,2
66	-C(O)(CH ₂) ₂ CH ₃	342,2
67	-CH(OH)(CH ₂) ₂ CH ₃	344,2
68	-C(O)CH ₂ CH ₃	328,2
69	-C(O)(CH ₂) ₃ CH ₃	356,2
70	-(CH ₂) ₃ CH ₃	328,2
71	-CH(OH)CH ₂ CH ₃	330,2
72	-CH(OH)(CH ₂) ₃ CH ₃	358,2
73	-(CH ₂) ₂ CH ₃	314,2
74	-C(=NOH)(CH ₂) ₂ CH ₃	357,2
75	-C(=NOH)(CH ₂) ₃ CH ₃	371,2
76	-C(=NOCH ₂ CH ₃)CH ₃	357,2
77		369,2
78		383,2
79	-C(=NOCH ₂ CH ₃)(CH ₂) ₆ CH ₃	441,3
80	-CH(CH ₂ CH ₃)(CH ₂) ₂ CH ₃	356,3
81	-CH((CH ₂) ₂ CH ₃) ₂	370,3
82	-NHS(O) ₂ CH ₃	365,2
83	-NH ₂	287,2

(continuación)

Ejemplo No.	 R	Datos físicos MS (M+1)
84	-C(O)NH(CH ₂) ₃ CH ₃	371,2
85	-CH ₂ CN	311,2
86	-OCH ₂ CN	327,2
87	-OCH ₂ C=CH	326,2
88	-OH	288,2
89	-O(CH ₂) ₃ F	348,2
90	-O(CH ₂) ₇ CH ₃	400,3
91	-O(CH ₂) ₆ CH ₃	386,3
92		371,2
93		371,2
94		316,2

5 El compuesto de fórmula I en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, exhibe propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo modulación de la recirculación de linfocitos o propiedades antiangiogénicas, por ejemplo como se indica en ensayos in vitro e in vitro y por lo tanto son indicados para terapia.

A. In vitro: la afinidad de enlazamiento de compuestos de fórmula I con receptores S1P humanos individuales se puede determinar en los siguientes ensayos:

Transfección transitoria de receptores S1P humanos en células HEK293

Los receptores EDG y las proteínas G_i se clonan, y se mezclan cantidades iguales de los 4 ADNc para el receptor EDG, $G_i\text{-}\alpha$, $G_i\text{-}\beta$ y $G_i\text{-}\gamma$ y se usan para transfectar monocapas de células HEK293 utilizando el método de precipitado de fosfato de calcio (M. Wigler et al., Cell. 1977; 11; 223 y DS. Im et al., Mol. Pharmacol. 2000; 57; 753).

5 En resumen, se añade una mezcla de ADN que contiene 25 μg de ADN y CaCl_2 0,25 M a Na_2HPO_4 2 mM amortiguado con HEPES. Se envenenan monocapas subconfluentes de células HEK293 con cloroquina 25 mM, y se aplica luego el precipitado de ADN a las células. Después de 4 horas, se lavan las monocapas con solución salina amortiguada con fosfato y medio realimentado (90% 1:1 medio esencial modificado de Dulbecco (DMEM): F-12 + suero bovino fetal al 10%). Se recolectan las células 48 - 72 horas después de la adición del ADN por medio de raspado en amortiguador HME (en mM: HEPES 20, MgCl_2 5, EDTA 1, pH 7,4) que contiene sacarosa al 10% sobre hielo, y se rompen utilizando un homogenizador Dounce. Después de centrifugación a 800 x g, se diluye el sobrenadante con HME sin sacarosa y se centrifuga a 100,000 x g durante 1 hora. El precipitado resultante se homogeniza nuevamente y centrifuga una segunda hora a 100,000 x g. Este precipitado sin procesar de la membrana se resuspende en HME con sacarosa, se toman alícuotas, y se congelan en forma instantánea por inmersión en nitrógeno líquido. Se almacenan las membranas a 70°C. La concentración de la proteína se determina espectroscópicamente por medio del ensayo de proteína de Bradford.

Ejemplo	S1P ₁ EC ₅₀ [nM]	S1P ₂ EC ₅₀ [nM]	S1P ₃ EC ₅₀ [nM]	S1P ₄ EC ₅₀ [nM]	S1P ₅ EC ₅₀ [nM]
36	0,33	>10000	>10000	1,2	1,1
41	0,16	>10000	53,8	>10000	2,1
63	0,07	>10000	1,9	>10000	0,1

Ensayo de enlazamiento de GTP γ S utilizando preparaciones del receptor S1P/membrana HEK293

Los experimentos de enlazamiento de GTP γ S se realizan como lo describen DS. Im et al., Mol. Pharmacol. 2000; 57:753. El enlazamiento de GTP γ S mediado por el ligando con proteínas G se mide en amortiguador de enlazamiento de GTP (en mM: HEPES 50, NaCl 100, MgCl_2 100, pH 7,5) utilizando 25 μg de una preparación de membrana de células HEK293 transfectadas en forma transitoria. Se añade ligando a las membranas en presencia de GDP 10 μM y [³⁵S]GTP γ S 0,1 nM (1200 Ci/mmol) y se incuba a 30°C durante 30 min. Se separa el GTP γ S enlazado del no enlazado utilizando el recolector Brandel (Gaithersburg, MD) y se hace recuento con un contador de centelleo líquido.

En estos ensayos, los compuestos de fórmula I en donde R₂ o R₅ es un residuo de fórmula (h) tienen afinidades de enlazamiento con los receptores S1P en el rango sub-microm.

B. In Vitro: actividad antitumoral

Se usa una línea de células de cáncer de mama de ratón originalmente aislada de carcinomas mamarios, por ejemplo JygMC(A). Se ajusta el número de células en 5×10^5 para sembrar en placa en medio recién preparado antes del procedimiento. Se incuban las células con medio recién preparado que contiene 2,5 mM de timidina sin FCS durante 12 horas y luego se lava dos veces con PBS, seguido por la adición de medio recién preparado con FCS al 10% y se incuba adicionalmente durante otras 12 horas. Después de eso se incuban las células con medio recién preparado que contiene 2,5 mM de timidina sin FCS durante 12 horas. Para liberar las células del bloque, se lavan las células dos veces con PBS y se vuelven a sembrar en placa en medio recién preparado con FCS al 10%. Después de sincronización, se incuban las células con o sin diferentes concentraciones de un compuesto de fórmula I durante 3, 6, 9, 12, 18 o 24 horas. Se recolectan las células después de tratamiento con EDTA al 0,2%, se fija con una solución de etanol al 70% enfriado con hielo, hidrolizado con 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de ARNasa (tipo 1-A: Sigma Chem. Co.) a 37°C durante 30 minutos y se colorea con yoduro de propidio a razón de 10 mg/ml durante 20 minutos. Después del período de incubación, se determina el número de células tanto por medio de recuento de células en un contador Coulter como por medio del ensayo colorimétrico SRB. Bajo estas condiciones los compuestos de fórmula I inhiben la proliferación de las células tumorales en concentraciones en el rango de 10^{-12} a 10^{-6} M.

C. In vitro: Ensayo de migración HUVEC mediado por S1P

El ensayo de migración se realiza utilizando placas de inserción Fluoro-Blok 24-Multiwell recubiertas con fibronectina (tamaño de poro 8 μm , Falcon #351147) en vez de los insertos individuales en una placa de 24 pozos. Las células y los compuestos de prueba se preparan e incuban previamente como se describió anteriormente, luego se añaden

100 µl a cada pozo apropiado en la placa de inserto. Se añaden 300 µl del EBM-2 + medio despojado de carbón de leña al 2% sin S1P al fondo de los pozos marcados para sin estimulación (-), y se añaden 300 µl del medio que contiene S1P (500 nM) al fondo de los pozos marcados para estimulación (+). Luego se incuba la placa durante 4 horas a 37°C, 5% de CO₂.

- 5 Se prepara calceína AM, 50 µg/vial, (Molecular Probes #C3100) añadiendo primero 20 µl de DMSO al vial. Luego se calientan 12,5 ml de HBSS (por placa) a 37°C y se añaden 150 µl al vial. Se transfieren luego los contenidos del vial nuevamente al HBSS restante para obtener la concentración final de 4 µg/ml de Calceína AM. □

- 10 Se remueve la placa de Fluoro-Blok de la incubadora y se separa la placa del inserto superior y se da “un golpecito rápido” para remover el exceso de medio adherido a los insertos. Se transfiere luego la placa del inserto a una placa de 24 pozos recientemente preparada que contiene 500 µl/pozo de la Calceína AM con una concentración de 4 µg/ml. Se incuba luego la placa durante 1,5 horas a 37°C, 5% de CO₂.

- 15 Después de la incubación, se lee la placa en un Cytofluor II con una excitación de 485 nm y una emisión de 530 nm. El recubrimiento del Fluoro-Blok en los insertos permite que únicamente se haga un recuento de las células que han migrado hacia el fondo. Se transfieren los datos a Excel para hacer los cálculos, se crean los gráficos utilizando SigmaPlot, y se usan SigmaStat para las pruebas de significancia (prueba t).

D. In vivo: Agotamiento de los linfocitos en sangre

- 20 Se administra con compuesto de fórmula I o el vehículo en forma oral por medio de alimentación por sonda a las ratas. Se obtiene sangre de la cola para control hematológico el día 1 para obtener los valores individuales de línea base, y a las 2, 6, 24, 48 y 72 horas después de la aplicación del medicamento. En este ensayo, los compuestos de fórmula I reducen los linfocitos de sangre periférica cuando se administran a una dosis de 0,03 a 3 mg/kg. Por ejemplo los compuestos del Ejemplo 2 y 9 reducen los linfocitos de sangre periférica en más del 50% 6 horas después de la administración de una dosis de 0,8 mg/kg y 0,2 mg/kg, respectivamente.

E. In vivo: Ensayos de selección para la medición de los linfocitos circulantes y la evaluación del efecto cardiaco

- 25 Medición de los linfocitos circulantes: se disuelven los compuestos en DMSO y se diluyen adicionalmente con agua desionizada. Se administra a los ratones (machos C57bl/6, 6 - 10 semanas de edad) 20 µg de compuestos (diluidos en 200 µl de agua, DMSO al 4%) a través de inyección intraperitoneal (IP) con anestesia corta de isoflurano. Se incluyen como controles negativos y positivos 200 µl de agua, DMSO al 4%, y FTY720 (10 µg).

- 30 Se recolecta la sangre del seno retroorbital 18 horas después de la administración del medicamento bajo anestesia corta de isoflurano. Se someten las muestras de sangre enteras a análisis hematológico. Los recuentos de linfocitos periféricos se determinan utilizando un analizador automático (Hemavet 3700). Se colorean subpoblaciones de linfocitos de sangre periférica por medio de anticuerpos específicos conjugados de fluorocromo y se analizan utilizando un clasificador de células que se activa por fluorescencia (FacsCalibur). Se utilizan dos ratones para evaluar la actividad de reducción de los linfocitos de cada compuesto seleccionado. Evaluación del efecto cardiaco: Los efectos de los compuestos sobre la función cardiaca se controlan utilizando el sistema de registro AnonyMOUSE ECG. Los ECG se registran en ratones consientes (machos C57bl/6, 6 - 10 semanas de edad) antes y después de la administración del compuesto. Se inyectan en forma IP 90 µg del compuesto diluido adicionalmente en 200 µl de agua y DMSO al 15%. Se usan cuatro ratones para evaluar el efecto sobre el ritmo cardiaco de cada compuesto.

F. In vivo: Actividad antiangiogénica

- 40 Se implantan en forma subcutánea en el costado de los ratones cámaras porosas que contienen (i) esfingosina-1-fosfato (5 µM/cámara) o (ii) VEGF humano (1 µg/cámara) en 0,5 ml de agar al 0,8% p/v (que contiene heparina, 20 U/ml). S1P o VEGF inducen el crecimiento de tejido vascularizado alrededor de la cámara. Esta respuesta depende de la dosis y puede ser cuantificada midiendo el peso y el contenido de sangre del tejido. Se tratan los ratones una vez al día en forma oral o intravenosa con un compuesto de fórmula I iniciando 4 - 6 horas antes de la implantación de las cámaras y continuando durante 4 días. Se sacrifican los animales para medir los tejidos vascularizados 45 horas después de la última dosis. Se determina el peso y el contenido de sangre de los tejidos vascularizados alrededor de la cámara. Los animales tratados con un compuesto de fórmula I muestran un contenido reducido de peso y/o de sangre de los tejidos vascularizados comparado con los animales tratados con el vehículo solo. Los compuestos de fórmula I son antiangiogénicos cuando se administran con una dosis de aproximadamente 0,3 hasta aproximadamente 3 mg/kg.

- 50 Los compuestos de fórmula I son, por lo tanto, útiles en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o trastornos mediados por interacciones de linfocitos, por ejemplo en trasplantes, tales como rechazo agudo o crónico de aloinjertos o xenoinjertos de células, tejidos u órganos o una función retardada de injerto, enfermedad de injerto

versus huésped, enfermedades autoinmunes, por ejemplo artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I o II y los trastornos asociados con las mismas, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveítis, psoriasis, oftalmopatía de Graves, alopecia areata y otras, enfermedades alérgicas, por ejemplo asma alérgica, dermatitis atópica, rinitis/conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica de contacto, enfermedades inflamatorias opcionalmente con reacciones aberrantes subyacentes, por ejemplo enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa, asma intrínseca, lesiones pulmonares inflamatorias, lesiones hepáticas inflamatorias, lesiones glomerulares inflamatorias, aterosclerosis, osteoartritis, dermatitis irritante de contacto y otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunológicamente, enfermedad inflamatoria de los ojos, queratoconjuntivitis, miocarditis o hepatitis, lesión por isquemia/reperfusión por ejemplo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, isquemia intestinal, fallo renal o choque hemorrágico, choque traumático, linfomas de células T o leucemias de células T, enfermedades infecciosas, por ejemplo choque tóxico (por ejemplo inducido por superantígeno), choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria de adulto o infecciones virales; SIDA, hepatitis viral, infección bacteriana crónica, o demencia senil. Ejemplos de trasplantes de células, tejidos u órganos sólidos incluyen por ejemplo islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, tejido de la córnea, tejido neuronal, corazón, pulmón corazón-pulmón combinado, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago. Para los usos anteriores la dosis requerida variará desde luego dependiendo del modo de administración, de la condición particular que va a ser tratada y del efecto deseado.

Además, los compuestos de fórmula I son útiles en quimioterapia contra el cáncer, particularmente para quimioterapia contra el cáncer de tumores sólidos, por ejemplo cáncer de mama, o como un agente angiogénico. □

En general, se indican que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente con dosis diarias aproximadamente desde 0,03 hasta 2,5 mg/kg por peso corporal. Una dosis diaria indicada en mamíferos más grandes, por ejemplo humanos, está en rango aproximadamente desde 0,5 mg hasta aproximadamente 100 mg, convenientemente administrados, por ejemplo en dosis dividida hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas de dosificación unitaria adecuada para administración oral comprenden aproximadamente desde 1 hasta 50 mg de ingrediente activo.

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

Los compuestos de fórmula I se pueden administrar en forma libre o en forma de sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, como se indicó anteriormente. Tales sales se pueden preparar en una forma convencional y exhiben el mismo orden de actividad que los compuestos libres.

De acuerdo con lo anterior, la presente divulgación proporciona además:

1.1 Un método para prevenir o tratar trastornos o enfermedades mediadas por linfocitos, por ejemplo tales como las indicadas anteriormente, en un individuo que requiera de tal tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho individuo una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

1.2 Un método para prevenir o tratar un rechazo agudo o crónico de un trasplante o enfermedades autoinmunes o inflamatorias mediadas por células T, por ejemplo como las indicadas anteriormente, en un individuo que requiera de tal tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho individuo una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

1.3 Un método para inhibir o controlar angiogénesis desregulada, por ejemplo angiogénesis mediada por esfingosina-1-fosfato (S1P), en un individuo que requiera del mismo, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

1.4 Un método para prevenir o tratar enfermedades mediadas por un proceso de neo-angiogénesis o asociada con angiogénesis desregulada, en un individuo que requiera del mismo, que comprende administrar a dicho individuo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Como una forma de realización de la invención, un compuesto de fórmula I como el reivindicado, en forma libre o

en forma de una sal farmacéuticamente aceptable para uso como un compuesto farmacéutico, por ejemplo en cualquiera de los métodos como se indicó bajo los numerales 1.1 a 1.4 anteriores.

3. Como una forma de realización de la invención, una composición farmacéutica, por ejemplo para uso en cualquiera de los métodos como en los numerales 1.1 a 1.4 anteriores que comprende un compuesto de fórmula I como el reivindicado, en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para el mismo.

4. Como una forma de realización de la invención, un compuesto de fórmula I como el reivindicado, 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 numerales 1.1 a 1.4 anteriores.

Los compuestos de fórmula I se pueden administrar como el ingrediente activo solo o junto con, por ejemplo como un adyuvante para, otros medicamentos por ejemplo agentes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes antiinflamatorios, por ejemplo para el tratamiento o la prevención de un rechazo agudo o crónico de un aloinjerto o de un xenoinjerto o trastornos inflamatorios o autoinmunes, o un agente quimioterapéutico, por ejemplo un agente antiproliferativo de células malignas. Por ejemplo, se pueden utilizar los compuestos de fórmula I en combinación con un inhibidor de calcineurina, por ejemplo ciclosporina A o FK 506; un inhibidor de mTOR, por ejemplo rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, CCI779, ABT578 o AP23573; una ascomicina que tiene propiedades inmunosupresoras, por ejemplo ABT-281, ASM981, etc.; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; mofetil micofenolato; 15-deoxiespergualina o un homólogo, análogo inmunosupresor o un derivado del mismo; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86 o sus ligandos; otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo una molécula de enlazamiento recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 un mutante del mismo, por ejemplo al menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo unida a una secuencia de proteína que no es de CTLA4, por ejemplo CTLA4Ig (por ejemplo denominada ATCC 68629) o un mutante del mismo, por ejemplo LEA29Y; inhibidores de la molécula de adhesión, por ejemplo antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 o ICAM-3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4; o un agente quimioterapéutico.

Por el término "agente quimioterapéutico" se entiende cualquier agente quimioterapéutico e incluye pero no se limita a:

- i. un inhibidor de aromatasas,
- ii. un antiestrógeno, un antiandrógeno (especialmente en el caso de cáncer de próstata) o un agonista de gonadorelina,
- iii. un inhibidor de topoisomerasa I o un inhibidor de topoisomerasa II,
- iv. un agente activo de microtúbulos, un agente de alquilación, un antimetabolito antineoplásico o un compuesto de platino,
- v. un compuesto para dirigir/disminuir una actividad de una proteína quinasa o de una lípido quinasa o una actividad de proteína fosfatasa o una lípido fosfatasa, un compuesto antiangiogénico adicional o un compuesto que incluye procesos de diferenciación celular,
- vi. un receptor de bradiquinina 1 o un antagonista de angiotensina II,
- vii. un inhibidor de ciclooxigenasa, un bisfosfonato, un inhibidor de desacetilasa de histona, un inhibidor de heparinasa (evita la degradación del sulfato de heparano), por ejemplo PI-88, un modificador de la respuesta biológica, preferiblemente una linfoquina o interferones, por ejemplo interferón γ , un inhibidor de ubiquitinación, o un inhibidor que bloquea rutas antiapoptóticas,
- viii. un inhibidor de isoformas oncogénicas Ras, por ejemplo H-Ras, K-Ras o N-Ras, o un inhibidor de transferasa de farnesilo, por ejemplo L-744,832 o DK8G557,
- ix. un inhibidor de telomerasa, por ejemplo telomestatina,
- x. un inhibidor de proteasa, un inhibidor de metaloproteinasas de la matriz, un inhibidor de aminopeptidasa de metionina, por ejemplo bengamida o un derivado de la misma, o un inhibidor de proteosoma, por ejemplo PS-341, y/o

xi. un inhibidor de mTOR.

5 El término “inhibidor de aromatasa” como se utiliza aquí se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógeno, es decir la conversión de los sustratos de androstenediono y de testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketokonazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un inhibidor de aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para el receptor de hormonas, por ejemplo tumores de mama.

10 El término “antiestrógeno” como se utiliza aquí se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de estrógenos al nivel del receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para el receptor de estrógeno, por ejemplo tumores de mama.

15 El término “antiandrógeno” como se utiliza aquí se refiere a cualquier sustancia que sea capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida.

El término “agonista de gonadorelina” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a abarelix, goserelina y acetato de goserelina.

20 El término “inhibidor de topoisomerasa I” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a topotecano, irinotecano, 9-nitrocampotecina y el conjugado macromolecular de camptotecina PNU-166148 (compuesto A1 en el documento WO99/17804).

El término “inhibidor de topoisomerasa II” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a las antraciclinas tales como doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarrubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido.

25 El término “agente activo de microtubulo” se refiere a agentes estabilizantes de microtubulos y desestabilizantes de microtubulos incluyendo, pero sin limitarse a taxanos, por ejemplo paclitaxel y docetaxel, alcaloides de la vinca, por ejemplo, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermólidos y epotilonas y derivados de los mismos, por ejemplo epotilona B o un derivado del mismo.

30 El término “agente de alquilación” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a busulfano, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan o nitrosourea (BCNU o Gliadel™).

El término “antimetabolito antineoplásico” incluye, pero no se limita a 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, citarabina, fludarabina, tioguanina, metotrexato y edatrexato.

El término “compuesto de platino” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a carboplatino, cis-platino y oxaliplatino.

35 El término “compuestos que dirigen/disminuyen la actividad de la proteína quinasa o la lípido quinasa o compuestos antiangiogénicos adicionales” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a inhibidores de proteína tirosina quinasa y/o serina y/o treonina quinasa o inhibidores de lípido quinasa, por ejemplo compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidémico de las tirosina quinasas del receptor (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo o heterodímeros), la familia del factor de crecimiento endotelial vascular de las tirosina quinasas del receptor (VEGFR), los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), el receptor 1 del factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1R), la familia tirosina quinasa del receptor Trk, la familia tirosina quinasa del receptor Axl, la tirosina quinasa del receptor Ret, la tirosina quinasa del receptor Kit/SCFR, miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica (por ejemplo BCR-Abl), miembros de la proteína quinasa C (PKC) y la familia Raf de serina/treonina quinasas, miembros de la familia MEK, SRC, JAK, FAK, PDK o PI(3) quinasa, o la familia quinasa relacionada con la quinasa PI(3) , y/o miembros de la familia quinasa que dependen de la ciclina (CDK) y compuestos antiangiogénicos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo no relacionados con la inhibición de proteína quinasa o lípido quinasa.

40

45

50 Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de VEGFR son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la tirosina quinasa del receptor VEGF, inhiben un receptor VEGF o se enlazan a VEGF, y son en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales genéricamente y específicamente

5 divulgados en el documento WO 98/35958, por ejemplo 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo el succinato en el documento WO 00/27820, por ejemplo un derivado de la amida del ácido N-aril(tio)antranílico por ejemplo 2-[(4-piridil)metil]amino-N-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]benzamida o 2-[(1-oxido-4-piridil)metil]amino-N-[3-trifluorometilfenil]benzamida, o en los documentos WO 00/09495, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 y EP 0 769 947; aquellos como los descritos por M. Prewett et al., en Cancer Research 59 (1999) 5209 - 5218, por F. Yuan et al., en Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, vol. 93, páginas 14765 - 14770, Dic. 1996, por Z. Zhu et al., en Cancer Res. 58, 1998, 3209 - 3214, y por J. Mordenti et al., en Toxicologic Pathology, Vol. 27, no. 1, páginas 14 - 21, 1999; en los documentos WO 00/37502 y WO 94/10202; Angiostatina™, descrita por M. S. O'Reilly et al., Cell 79, 1994, 315 - 328; Endostatina™, descrita por M. S. O'Reilly et al, Cell 88, 1997, 277 - 285; amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos del receptor anti-VEGF por ejemplo RhuMab.

Por anticuerpo se entiende anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados al menos a partir de 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpo con tal que ellos exhiban la actividad biológica deseada.

15 Compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor del factor de crecimiento epidémico son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben miembros de la familia tirosina quinasa del receptor EGF, por ejemplo el receptor EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o que se enlazan con ligandos relacionados con EGF o ligandos relacionados con EGF, o que tienen un efecto inhibitorio dual sobre la quinasa del receptor ErbB y VEGF y son en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales genérica y
20 específicamente divulgados en el documento WO 97/02266, por ejemplo el compuesto del ejemplo 39, o en los documentos EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, la patente de los Estados Unidos No. 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y, especialmente, WO 96/30347 (por ejemplo compuestos conocidos como CP 358774), WO 96/33980 (por ejemplo el compuesto ZD 1839) y WO 95/03283 (por ejemplo el compuesto ZM105180) o PCT/EP02/08780; por ejemplo trastuzumab (Herpetin®), cetuximab, Iressa, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3.

Compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de PDGFR son especialmente compuestos que inhiben al receptor PDGF, por ejemplo un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo imatinib.

30 Compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica son, por ejemplo un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo imatinib; PD180970; AG957; o NSC 680410.

35 Compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de proteína quinasa C, Raf, MEK, SRC, JAK, FAK y miembros de la familia PDK, o PI(3) quinasa o miembros de la familia relacionada con PI(3) quinasa, y/o miembros de la familia quinasa que dependen de ciclina (CDK) son especialmente aquellos derivados de estaurosporina divulgados en el documento EP 0 296 110, por ejemplo midostaurina; ejemplos de compuestos adicionales incluyen por ejemplo UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina, limofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; o LY333531/LY379196.

Otros compuestos antiangiogénicos son por ejemplo talidomida (THALOMID) y TNP-470.

40 Compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína fosfatasa o lípido fosfatasa son, por ejemplo inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, PTEN o CDC25, por ejemplo ácido okadaico o un derivado del mismo.

Compuestos que inducen procesos de diferenciación celular son por ejemplo ácido retinoico, α , y o δ -tocoferol o α , y o δ -tocotrienol.

45 El término inhibidor de ciclooxigenasa como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, por ejemplo celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alkil-2-arilaminofenilacético, por ejemplo ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil acético.

El término "inhibidor de histona desacetilasa" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a MS-27-275, SAHA, proxamida, FR-901228 o ácido valproico.

50 El término "bisfosfonatos" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a ácido etidróico, clodróico, tiludróico, pamidróico, alendróico, ibandróico, risedróico y zoledróico.

El término "inhibidor de la matriz de metaloproteinasa" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo inhibidor peptidomimético de hidroxamato batimastat y su análogo oralmente biodisponible marimastat, prinomastat, BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211 o AAJ996.

- 5 El término "inhibidor de mTOR " como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a rapamicina, (sirolimus) o un derivado de la misma, por ejemplo 32-desoxorapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32-desoxorapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32(S)-dihidro-rapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32(S)-dihidro-40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina y, más preferiblemente, 40-0-(2-hidroxietil)-rapamicina. Otros ejemplos de derivados de rapamicina incluyen por ejemplo CCI779 o 40-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato]-rapamicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como se divulga en la patente de los Estados Unidos No. 5,362,718, ABT578 o 40-(tetrazolil)-rapamicina, particularmente 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina, por ejemplo como se divulga en el documento WO 99/15530, o rapálogos como se divulga por ejemplo en los documentos WO 98/02441 y WO01/14387, por ejemplo AP23573.

- 15 Donde los compuestos de fórmula I se administran junto con otros inmunosupresores, inmunomoduladores, antiinflamatorios o terapia quimioterapéutica, las dosis de los compuestos antiinflamatorios o quimioterapéuticos administrados conjuntamente variarán desde luego dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, por ejemplo ya sea un esteroide o un inhibidor de calcineurina, sobre el medicamento específico empleado, sobre la condición que está siendo tratada y así sucesivamente.

De acuerdo con lo anterior, la presente divulgación proporciona en un aspecto adicional:

- 20 5. Un método como se definió anteriormente que comprende la administración conjunta, por ejemplo en forma concomitante o en secuencia de una cantidad terapéuticamente efectiva no tóxica de un compuesto de fórmula I y al menos una segunda sustancia farmacéutica, por ejemplo un medicamento inmunosupresor, inmunomodulador, antiinflamatorio o quimioterapéutico por ejemplo como se indicó anteriormente.

- 25 6. Como una forma de realización de la invención, una combinación farmacéutica, por ejemplo un kit que comprende a) un primer agente que es un compuesto de fórmula I como se reivindicó aquí, en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un agente conjunto, por ejemplo un medicamento inmunosupresor, inmunomodulador, antiinflamatorio o quimioterapéutico, por ejemplo como se divulgó anteriormente. El kit puede incluir instrucciones para su administración.

- 30 Los términos "administración conjunta" o "administración combinada" o similares como se utiliza aquí significa que abarcan la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente individual, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los cuales no necesariamente se administran los agentes por la misma ruta de administración o al mismo tiempo.

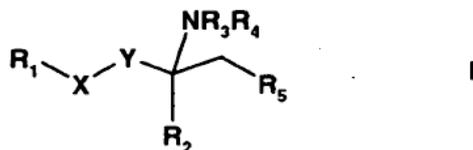
- 35 El término "combinación farmacéutica" como se utiliza aquí significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de fórmula I y un agente conjunto, se administran ambos a un paciente en forma simultánea en la forma de una entidad o dosis única. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de fórmula I y un agente conjunto, se administran ambos a un paciente como entidades separadas ya sea en forma simultánea, concurrente o secuencial con límites de tiempo no específicos, en donde tal administración proporciona niveles terapéuticamente efectivos de los 2 compuestos en el organismo del paciente. Esto último aplica también a una terapia tipo coctel, por ejemplo la administración de 3 o más ingredientes activos.

- 40 También dentro del alcance de esta invención esta la combinación de más de dos ingredientes activos separados como se expuso anteriormente, es decir una combinación farmacéutica dentro del alcance de esta invención podría incluir 3 ingredientes activos o más. Además, tanto el primer agente como el agente conjunto no son ingredientes idénticos.

45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en donde

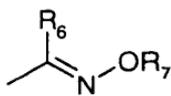
5 X es 1,4-fenileno,

Y es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

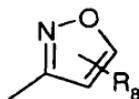
R₁ es fenilo monosustituido en posición para por un grupo R₁₅ en donde R₁₅ es alquilo de 5 a 8 átomos de carbono de cadena lineal; alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono; alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono por un grupo fenilo opcionalmente sustituido por hasta tres halógenos;

10 o R₁ es fenilo para-monosustituido sustituido por un grupo de fórmula (a), (b) o (c)

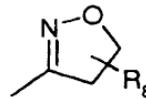
o R₁ es fenilo para-monosustituido sustituido por un grupo de fórmula (a), (b) o (c)



(a)



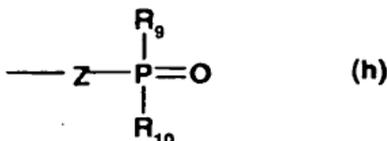
(b)



(c)

en cada uno de los cuales

15 R₆, R₇ y R₈ independientemente, es hidrógeno; fenilo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 10 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 10 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquilsulfínilo de 1 a 10 átomos de carbono, fenil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o fenil-alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, en cada uno de los cuales cualquier parte alifática del grupo puede ser de cadena lineal o ramificada y puede estar opcionalmente sustituida hasta por tres grupos halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y opcionalmente interrumpida por un enlace doble o triple o uno o más C(O), NR₁₂ en donde R₁₂ es hidrógeno o grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, S, S(O), S(O)₂ u O, y cualquier grupo aromático puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados de entre halógeno, CF₃, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; R₂ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido sobre el átomo de C terminal por OH o un residuo de fórmula (h),



25

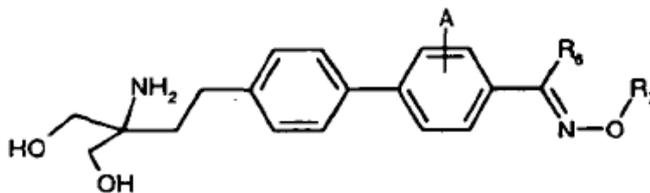
en el cual Z es un enlace directo, O, S, (CH₂)₁₋₂, CF₂, o NR₁₁ en donde R₁₁ es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno; y cada R₉ y R₁₀, independientemente, es H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno a tres halógenos o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno; con la condición de que R₉ y R₁₀ no sean ambos hidrógeno;

30 R₃ y R₄ son hidrógeno, y

R₅ es OH, o una sal del mismo,

O un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste de (R)-2-amino-4-(4'-butil-bifenil-4-il)-2-metil-butan-1-ol;

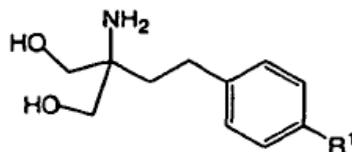
un compuesto con la formula



5 en donde los símbolos tienen el significado dado en la siguiente tabla:

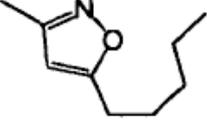
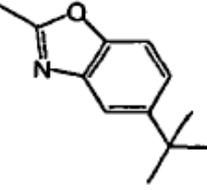
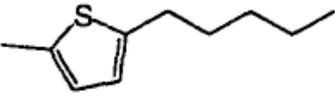
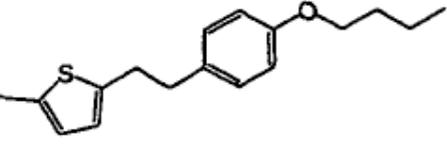
Compuesto	A	R ₆	R ₇
22	-CH ₃ (<i>meta</i>)	-CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂
28	<i>I</i> (<i>meta</i>)	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
28.1	<i>F</i> (<i>meta</i>)	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
29	<i>I</i> (<i>meta</i>)	-CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂
29.1	<i>F</i> (<i>meta</i>)	-CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂
30	<i>I</i> (<i>orto</i>)	-CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂
30.1	<i>F</i> (<i>orto</i>)	-CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂
31	<i>I</i> (<i>orto</i>)	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₂
31.1	<i>F</i> (<i>orto</i>)	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃

un compuesto de la fórmula

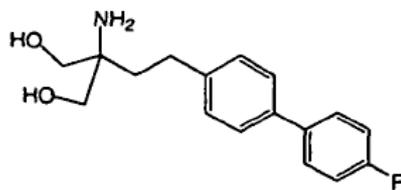


en donde R¹ es como se define en la siguiente tabla:

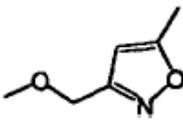
10

Compuesto No.	
	R
43	
44	
45	
46	
47	

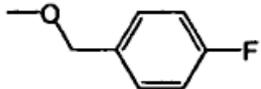
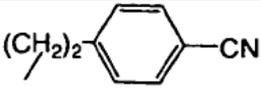
un compuesto de la fórmula



5 en donde R es como se define en la siguiente tabla:

Compuesto No.	
	R
53	-O(C ₆ H ₅)
55	

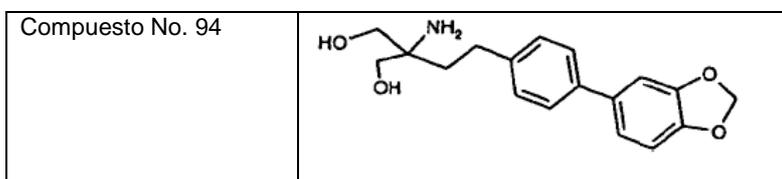
(continuación)

Compuesto No.	R
	57
58	$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$
59	$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$
60	
64	
65	H
66	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
67	$-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
68	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$
69	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
71	$-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$
72	$-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
74	$-\text{C}(=\text{NOH})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
75	$-\text{C}(=\text{NOH})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
81	$-\text{CH}((\text{CH}_2)_2\text{CH}_3)_2$
82	$-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$
83	$-\text{NH}_2$
84	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
85	$-\text{CH}_2\text{CN}$
86	$-\text{OCH}_2\text{CN}$
87	$-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$
88	$-\text{OH}$

(continuación)

Compuesto No.	R
	89
90	-O(CH ₃) ₇ CH ₃
91	-O(CH ₂) ₆ CH ₃

y un compuesto de la fórmula

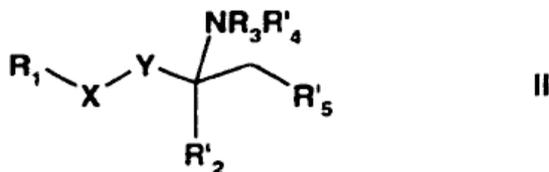


5

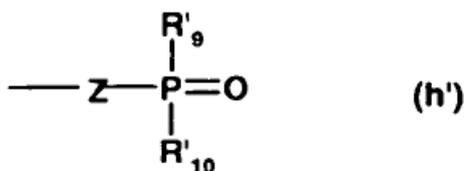
2. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₁ es fenilo monosustituido en posición para por un grupo de fórmula (a) como se definió anteriormente, o una sal del mismo.

3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde Z es O, o una sal del mismo.

10 4. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 cuyo proceso comprende remover los grupos hidrolizables presentes en un compuesto de fórmula II.



15 en donde X, Y, R₁ y R₃ son como se definió en la reivindicación 1, R₄' es un grupo protector amino, R₂' tiene uno de los significados dados para R₂ anterior excepto por que el OH terminal cuando está presente en el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por OH está en forma protegida o el residuo de fórmula (h) es reemplazado por un residuo de fórmula (h') y R₅' es R₅'' en el cual R₅'' es H, -OH en forma protegida o un residuo de fórmula (h'), siempre y cuando al menos uno de R₂' y R₅' sea OH en forma protegida o un residuo de fórmula (h'), siendo el residuo de fórmula (h'):



20 en donde Z es como se describió anteriormente, cada uno de R₉' y R₁₀' es un grupo hidrolizable y, donde se requiera, convertir los compuestos de fórmula I obtenidos en forma libre en la forma de la sal deseada, o viceversa.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como un compuesto farmacéutico.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como en la preparación de un medicamento.

5 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para la misma.

8. Una composición farmacéutica que comprende a) un primer agente que es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un agente conjunto.