

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 265**

51 Int. Cl.:

C07F 9/09	(2006.01)	A61P 11/06	(2006.01)	A61P 37/02	(2006.01)
A61K 31/661	(2006.01)	A61P 13/12	(2006.01)		
A61P 1/04	(2006.01)	A61P 17/00	(2006.01)		
A61P 1/16	(2006.01)	A61P 17/02	(2006.01)		
A61P 3/10	(2006.01)	A61P 21/04	(2006.01)		
A61P 7/02	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)		
A61P 9/04	(2006.01)	A61P 27/14	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)		
A61P 11/00	(2006.01)	A61P 31/04	(2006.01)		
A61P 11/02	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2007 E 07792066 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 2058317**

54 Título: **Derivado del éster del ácido aminofosfórico y modulador del receptor de S1P que lo contiene como principio activo**

30 Prioridad:

08.08.2006 JP 2006215280

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

16.01.2014

73 Titular/es:

**KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
6, Kanda Surugadai 4-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8311, JP**

72 Inventor/es:

**KOHNO, YASUSHI;
FUJII, KIYOSHI y
SAITO, TATSUHIRO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 438 265 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

Derivado del éster del ácido aminofosfórico y modulador del receptor de S1P que lo contiene como principio activo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un derivado de aminofosfato altamente seguro, útil como un modulador de los receptores de S1P (esfingosina-1-fosfato), y a una sal y a un hidrato del mismo.

10 **Técnica anterior**

Aunque se consideró que la esfingosina-1-fosfato (S1P) era solo un metabolito intermedio en el metabolismo de la esfingosina, se ha descrito que la S1P tiene una actividad estimuladora del crecimiento celular y una acción controladora de la función del movimiento celular. Por tanto, cada vez es más obvio que la S1P es un nuevo mediador lipídico que demuestra tener diversas funciones fisiológicas, tales como actividad apoptótica, acción reguladora de la morfología celular y vasoconstricción (Documentos No patente 1 y 2). Aunque este lípido tiene dos acciones, como un segundo mensajero intracelular y como un mediador intercelular, su investigación con respecto a su acción como un mediador intercelular es especialmente activa. Se ha descrito que la señalización se realiza mediante una pluralidad de receptores conjugados con la proteína G (Gen de Diferenciación Endotelial, GDE) que están presentes en la superficie de la membrana celular (Documentos No patente 1 y 3). Actualmente, se conocen cinco subtipos de receptores de la S1P, Edg-1, Edg-3, Edg-5, Edg-6 y Edg-8, denominados respectivamente S1P₁, S1P₃, S1P₂, S1P₄ y S1P₅.

A partir de diversas investigaciones realizadas en relación con estos receptores de S1P, se ha descrito que un modulador de los receptores de la denominada S1P, que presenta una actividad agonista o una actividad antagonista contra dichos receptores, demuestra eficacia contra una amplia diversidad de enfermedades. Por ejemplo, se ha descrito que un compuesto que actúa sobre Edg-5 (S1P₂) es eficaz contra la arterioesclerosis, la fibrosis renal y la fibrosis hepática (Documento de Patente 1). Además, se ha descrito que un compuesto que actúa sobre Edg-1 (S1P₁), Edg-3 (S1P₃) o Edg-5 es eficaz como un agente para el tratamiento y la prevención de dolencias respiratorias, tales como, asma bronquial crónico, hamartangiomiomatosis pulmonar difusa, síndrome de distrés respiratorio en adultos (SDRA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonitis, neumonía intersticial idiopática, cáncer pulmonar y neumonía por hipersensibilidad (Documento de Patente 2). Por otra parte, se ha descrito que un compuesto que tiene una actividad agonista contra Edg-1 es eficaz como un agente para el tratamiento y la prevención de arterioesclerosis obliterante, tromboangiitis obliterante, enfermedad de Buerger, neuropatía diabética, enfermedad arterial periférica, septicemia, angitis, nefritis, neumonía, infarto cerebral, infarto miocárdico, estado edematoso, arterioesclerosis, varices tales como hemorroides, fisura anal y fístula anal, disección de aneurisma aórtico, angina de pecho, DIC, pleuritis, fallo cardiaco congestivo, fallo orgánico múltiple, escaras, quemaduras, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, trasplante de corazón, trasplante de hígado, trasplante de piel, trasplante de hígado, trasplante de médula ósea, osteoporosis, hepatitis crónica, cirrosis hepática, disfunción renal crónica y esclerosis glomerular focal (Documento de Patente 3).

Además, se ha descrito que los compuestos que tienen una actividad agonista contra los receptores de S1P regulan la migración leucocitaria (Documentos No patente 4 y 5). También se ha descrito que, además de ser eficaz en diversos trasplantes de órganos y en la EICH (enfermedad de injerto contra huésped), la serie de derivados introducida en estos documentos que no son de patente es eficaz en la artritis reumatoide, nefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes mellitus de tipo I y II, enfermedades autoinmunitarias, tal como enfermedad de Crohn, enfermedades alérgicas tales como dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y dermatitis de contacto alérgica, y enfermedades inflamatorias tales como enfermedad intestinal inflamatoria o colitis ulcerosa (Documentos No patente 4 y 5). Por otro lado, un derivado de fosfato análogo al que se describe en los Documentos no Patente 4 y 5, también se ha descrito como un antagonista de receptores de S1P (Documento No patente 6). Recientemente, se han descrito diversos compuestos, tales como derivados de amino alcohol, derivados de fosfato y derivados de carboxilato, como moduladores de receptores de S1P- a S1P₅, enfocados sobre S1P-, receptores, o como agentes inmunosupresores (Documentos de Patente 7 a 62).

Además, dado que los receptores de S1P₄ están principalmente concentrados en células inmunocompetentes, tales como leucocitos, y en órganos enormemente implicados en el sistema inmunitario, se sugiere que los receptores de S1P₄ tienen una fuerte implicación en el sistema inmunitario. De hecho, se han descrito compuestos que tienen una actividad agonista contra S1P₄ en enfermedades autoinmunitarias, tales como LES y reumatismo, asma, enfermedades alérgicas tales como dermatitis atópica y remedios para enfermedades inflamatorias (Documentos de Patente 30, 35 y 46).

Por tanto, aunque se presta una gran atención a los fármacos agonistas de receptores de S1P que pueden tener un potencial oculto en una amplia diversidad de aplicaciones médicas, no todos los fármacos agonistas de receptores de S1P proporcionan una acción deseable en el organismo.

Por ejemplo, se observó que un agonista de receptores de S1P, que había mostrado eficacia en ensayos clínicos en la supresión de rechazo de trasplante de órganos, producía braquicardia como un efecto secundario después de la administración. Este efecto se describió como probablemente ocasionado por la actividad agonista contra el receptor de S1P₃ (Documentos No patente 6 y 7). Además, también se ha descrito que la actividad agonista contra el receptor de S1P₃ obstruye el flujo sanguíneo miocárdico (Documento No patente 8) y produce espasmos arteriales cerebrales (Documento No patente 9) y edema pulmonar (Documento No patente 10).

- [Documento de Patente 1] documento WO 0198301
- [Documento de Patente 2] documento WO 03020313
- 10 [Documento de Patente 3] documento WO 02092068
- [Documento de Patente 4] documento WO 0218395
- [Documento de Patente 5] documento WO 02076995
- [Documento de Patente 6] Solicitud de Patente Japonesa Abierta a inspección pública N° 2003-137894
- [Documento de Patente 7] documento WO 03040097
- 15 [Documento de Patente 8] documento WO 02064616
- [Documento de Patente 9] documento WO 02062389
- [Documento de Patente 10] Solicitud de Patente Japonesa Abierta a inspección pública N° 2002-316985
- [Documento de Patente 11] Solicitud de Patente Japonesa Abierta a inspección pública N° 2003-267936
- [Documento de Patente 12] documento WO 03051876
- 20 [Documento de Patente 13] documento WO 03061567
- [Documento de Patente 14] documento WO 03062248
- [Documento de Patente 15] documento WO 03062252
- [Documento de Patente 16] documento WO 03073986
- [Documento de Patente 17] documento WO 03074008
- 25 [Documento de Patente 18] documento WO 03105771
- [Documento de Patente 19] documento WO 04010949
- [Documento de Patente 20] documento WO 04024673
- [Documento de Patente 21] documento WO 04058149
- [Documento de Patente 22] documento WO 04071442
- 30 [Documento de Patente 23] documento WO 04096752
- [Documento de Patente 24] documento WO 04096757
- [Documento de Patente 25] documento WO 04103279
- [Documento de Patente 26] documento WO 04103306
- [Documento de Patente 27] documento WO 04103309
- 35 [Documento de Patente 28] documento WO 04110979
- [Documento de Patente 29] documento WO 04113330
- [Documento de Patente 30] documento WO 04074297
- [Documento de Patente 31] documento WO 05014603
- [Documento de Patente 32] documento WO 05020882
- 40 [Documento de Patente 33] documento WO 04002531
- [Documento de Patente 34] documento WO 05032465
- [Documento de Patente 35] documento WO 05041899
- [Documento de Patente 36] documento WO 05058848
- [Documento de Patente 37] documento WO 05070886
- 45 [Documento de Patente 38] documento WO 05082089
- [Documento de Patente 39] documento WO 05082841
- [Documento de Patente 40] documento WO 05021503
- [Documento de Patente 41] documento WO 05040091
- [Documento de Patente 42] documento WO 05085179
- 50 [Documento de Patente 43] documento WO 05118523
- [Documento de Patente 44] documento WO 05014525
- [Documento de Patente 45] documento WO 06020951
- [Documento de Patente 46] documento WO 06001463
- [Documento de Patente 47] documento WO 03029184
- 55 [Documento de Patente 48] documento WO 03029205
- [Documento de Patente 49] documento WO 04026817
- [Documento de Patente 50] documento WO 04074297
- [Documento de Patente 51] documento WO 05021503
- [Documento de Patente 52] Solicitud de Patente Japonesa Abierta a inspección pública N° 2004-307439
- 60 [Documento de Patente 53] Solicitud de Patente Japonesa Abierta a inspección pública N° 2004-307440
- [Documento de Patente 54] Solicitud de Patente Japonesa Abierta a inspección pública N° 2004-307441
- [Documento de Patente 55] Solicitud de Patente Japonesa Abierta a inspección pública N° 2004-307442
- [Documento de Patente 56] documento WO 06041015
- [Documento de Patente 57] Solicitud de Patente Japonesa Abierta a inspección pública N° 2004-137208
- 65 [Documento de Patente 58] Solicitud de Patente Japonesa Abierta a inspección pública N° 2005-41867
- [Documento de Patente 59] Solicitud de Patente Japonesa Abierta a inspección pública N° 2005-47899

[Documento de Patente 60] documento WO 05040091

[Documento de Patente 61] documento WO 05063671

[Documento de Patente 62] documento WO 05079788

[Documento No patente 1] Y. Takuma et al., Mol. Cell. Endocrinol., 177, 3 (2001).

5 [Documento No patente 2] Y. Igarashi, Ann. N. Y. Acad. Sci., 845, 19 (1998).

[Documento No patente 3] H. Okazaki et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 190, 1104 (1993).

[Documento No patente 4] S. Mandala et al., Science, 296, 346 (2002).

[Documento No patente 5] V. Brinkmann et al., J. Biol. Chem., 277 y 21453 (2002).

[Documento No patente 6] M. G. Sanna et al., J. Biol. Chem., 279, 13839 (2004).

10 [Documento No patente 7] M. Forrest et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 309, 758 (2004).

[Documento No patente 8] B. Levkau et al., Circulation, 110, 3358 (2004).

[Documento No patente 9] S. Salomone et al., Eur. J. Pharmacol. 469, 125 (2003).

[Documento No patente 10] Y. Gon et al., PNAS 102, 9270(2005).

15 Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

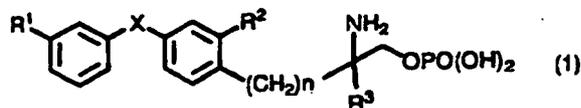
Es un objetivo de la presente invención proporcionar un derivado de aminofosfato que tenga una débil actividad agonista contra el receptor de S1P₃, una excelente actividad agonista contra los receptores de S1P-, y/o S1P₄ y escasos efectos secundarios

Medios para resolver los problemas

25 Como resultado de una investigación intensa continuada para crear un compuesto altamente seguro que tuviese una actividad agonista contra los receptores de S1P-, y S1P₄, y una escasa actividad agonista contra un receptor de S1P₃, los autores de la presente invención descubrieron que un nuevo derivado de aminofosfato podía conseguir el objetivo anterior, completando de esta manera la presente invención.

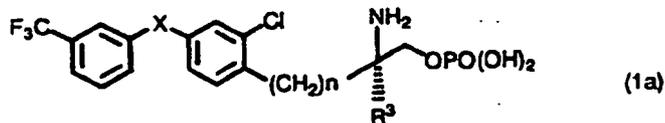
30 Específicamente, la presente invención se refiere a:

1) Un derivado de aminofosfato representado por la fórmula general (1)



35 [en la que R¹, representa un grupo trifluorometilo, R² representa un átomo de cloro, R³ representa un grupo alquilo de cadena lineal que tiene 1 a 3 átomos de carbono, X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y n indica 2 o 3], o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo.

40 2) El derivado de fosfato de amino de acuerdo con 1), en el que el compuesto representado por la fórmula general (1) se representa por la fórmula general (1a)



45 [en la que R³, X y n son como se han descrito anteriormente], o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo.

3) El derivado de fosfato de amino de acuerdo con 1) o 2), en el que en la fórmula general (1) o (1a), R³ es un grupo metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo.

50 4) El derivado de fosfato de amino de acuerdo con 1), en el que el compuesto representado por la fórmula general (1) es,

monoéster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]-2-metilpentilfosfórico,

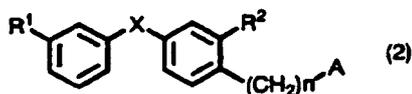
monoéster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentilfosfórico,

monoéster del ácido (R)-2-amino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]-2-metilbutilfosfórico,

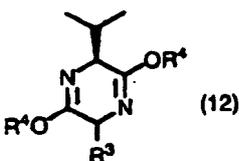
55 monoéster del ácido (R)-2-amino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico,

monoéster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-propilpentilfosfórico o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo.

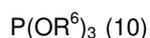
5) El derivado de fosfato de amino de acuerdo con 1) que puede obtenerse mediante una etapa de permitir que un compuesto representado por la fórmula general (2)



5 [en la que R¹ representa un grupo trifluorometilo, R² representa un átomo de cloro, A representa un átomo de halógeno, X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y n indica 2 o 3] y un compuesto representado por la fórmula general (12)



10 [en la que R³ representa un grupo alquilo de cadena lineal que tiene 1 a 3 átomos de carbono y R⁴ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono] reaccionen en presencia de una base, una etapa de someter el producto resultante a descomposición por ácido, proteger un átomo de nitrógeno con un grupo t- butoxicarbonilo y después reducir el producto, una etapa de hacer reaccionar el producto de la reducción con un compuesto representado por la fórmula general (10)



20 [en la que R⁶ representa un grupo alquilo que tiene de 6 átomos de carbono o un grupo bencilo], y una etapa de someter el producto resultante, obtenido por las etapas anteriores a tratamiento de acidólisis o un halosilano, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo.

25 6) Un modulador de receptores de S1P que, como principio activo, comprende el derivado de aminofosfato, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con cualquiera de 1) a 5).

7) Un compuesto farmacéutico que, como principio activo, comprende el derivado aminofosfato, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con cualquiera de 1) a 5).

30 En las reivindicaciones se indican otras realizaciones preferidas.

Efecto de la invención

35 La presente invención ha conducido al descubrimiento de un nuevo derivado de aminofosfato que tiene una excelente acción moduladora de los receptores de S1P. Un compuesto que tiene dicha acción moduladora de los receptores de S1P es eficaz como un agente para el tratamiento y como un agente para la prevención de la arterioesclerosis, arterioesclerosis obliterante, tromboangieítis obliterante, fibrosis renal, fibrosis hepática, asma bronquial crónica, hamartoangiomiomatosis pulmonar difusa, síndrome de distrés respiratorio en adultos (SDRA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonitis, neumonía intersticial idiopática, cáncer pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonitis, neumonía intersticial idiopática, cáncer pulmonar, neumonía por hipersensibilidad, enfermedad de Buerger, neuropatía diabética, enfermedad arterial periférica, septicemia, angiitis, nefritis, neumonía, infarto cerebral, infarto de miocardio, estado edematoso, varices, disección de aneurisma aórtico, angina de pecho, DIC, pleuritis, fallo cardiaco congestivo, fallo orgánico múltiple, escaras, quemaduras, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y similares. Además, un compuesto que tiene dicha acción moduladora de los receptores de S1P es eficaz como un agente para el tratamiento y prevención de rechazo de trasplante de corazón, rechazo de trasplante de riñón, rechazo de injerto de piel, rechazo de trasplante de hígado y rechazo de trasplante de médula ósea y también es eficaz como un agente para el tratamiento y prevención de artritis reumatoide, nefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes mellitus, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica y similares.

Mejor modo de realizar la invención

En la presente invención, el grupo alquilo de cadena lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono de R³ es un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo n-propilo.

Desde la perspectiva de obtener alta seguridad, R¹ es un grupo trifluorometilo. Además, R³ es preferiblemente un

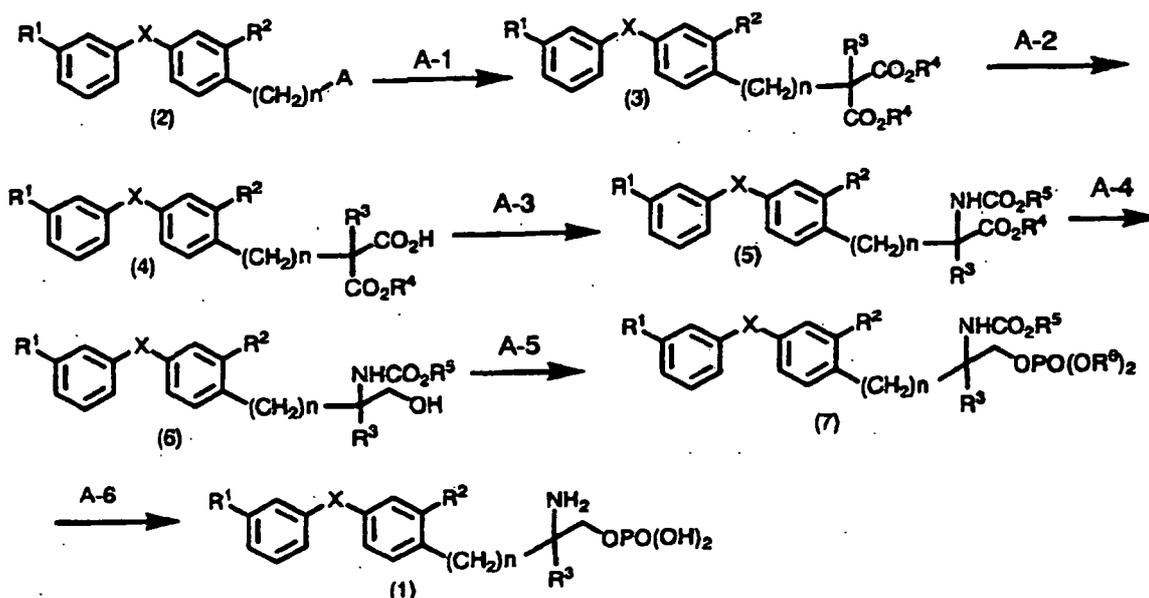
grupo metilo y n es preferiblemente 3.

Además, desde la perspectiva de obtener alta actividad agonista frente al receptor S1P-, X es preferiblemente un átomo de azufre y la configuración de R³ es preferiblemente una configuración producida como el producto principal mediante la ruta sintética B que se describe más adelante (usando el compuesto (12)).

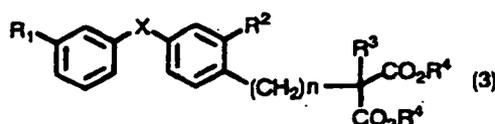
5 En la presente invención, los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, sales potásicas, sales de magnesio, sales de calcio y sales de aluminio.

10 De acuerdo con la presente invención, el compuesto representado por la fórmula general (1) puede producirse, por ejemplo, mediante la ruta A que se muestra más adelante.

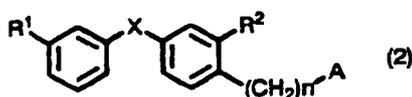
<Ruta de Síntesis A>



15 En la ruta de síntesis A, el compuesto representado por la fórmula general (3)



20 [en la que R¹, R², R³, R⁴, X y n son como se han descrito anteriormente], puede producirse permitiendo que un compuesto representado por la fórmula general (2)



25 [en la que R¹, R², A, X y n son como se han descrito anteriormente] y un compuesto representado por la fórmula general (8)



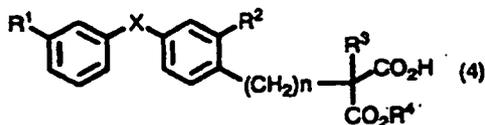
30 [en la que R³ y R⁴ son como se han descrito anteriormente] reaccionen en presencia de una base (etapa A-1).

La reacción puede realizarse usando metanol, etanol, 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF) o similares, como disolventes de reacción, en presencia de una base inorgánica, tal como hidruro sódico, hidruro potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, t-butoxido sódico, metóxido potásico, etóxido

potásico, t-butoxido potásico y carbonato potásico, de 0 °C a la temperatura de reflujo como temperatura de reacción, y preferiblemente de 80 °C a 100 °C.

En la ruta de síntesis A, el compuesto representado por la fórmula general (4)

5



[en la que R¹, R², R³, R⁴, X y n son como se han descrito anteriormente], pueden producirse hidrolizando el compuesto representado por la fórmula general (3) (etapa A-2).

10

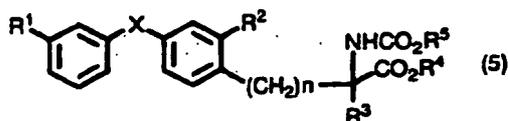
La reacción puede realizarse en presencia de una base, tal como hidróxido sódico acuoso, hidróxido potásico acuoso e hidróxido de litio acuoso, usando metanol, etanol, 1,4-dioxano, DMF, DMSO, THF o similares, como disolvente de reacción, a una temperatura de la reacción de 0 °C a la temperatura de reflujo. Preferiblemente, la reacción se realiza especialmente usando hidróxido potásico como la base, en un disolvente de etanol, haciendo reaccionar a 50 °C.

15

Aunque el compuesto de acuerdo con la presente invención es preferiblemente un compuesto ópticamente activo, el control de tiempo de resolución óptica no está especialmente limitado. En esta etapa, puede realizarse resolución óptica por HPLC usando una columna quiral, mediante la cual puede obtenerse el compuesto deseado que tenga un centro quiral.

20

En la ruta de síntesis 1, el compuesto representado por la fórmula general (5)



25

[en la que R⁵ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y R¹, R², R³, R⁴, X y n son como se han descrito anteriormente], puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (4) a reordenamiento de Curtius (etapa A-3).

En la reacción, pueden emplearse técnicas típicas para convertir un grupo carboxilo en un carbamato. Por ejemplo, puede utilizarse una técnica que combine, por ejemplo, carbonato de cloroetil y NaN₃, o cloruro de oxalilo y NaN₃, o una técnica que use únicamente difenilfosforilazida (DPPA). La reacción se realiza preferiblemente, después de calentar difenilfosforilazida a reflujo en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, en un disolvente de benceno o tolueno, cargando el producto resultante con un alcohol representado por la fórmula general (9),

35



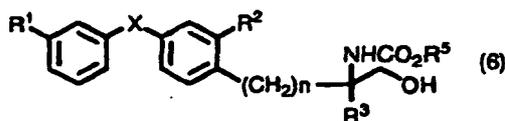
[en la que R⁵ es como se ha descrito anteriormente], y continuar calentando la solución resultante con agitación, o después de la retirada del benceno o tolueno por destilación, haciendo reaccionar mediante calentamiento a reflujo usando el alcohol representado por la fórmula general (9) como un disolvente de reacción (etapa A-3).

40

En esta etapa, puede realizarse resolución óptica por HPLC usando una columna quiral, mediante la cual puede obtenerse el compuesto deseado que tiene un centro quiral.

En la ruta de síntesis A, el compuesto representado por la fórmula general (6)

45



[en la que R¹, R², R³, R⁵, X y n son como se han descrito anteriormente], puede producirse reduciendo el compuesto representado por la fórmula general (5) (etapa A-4).

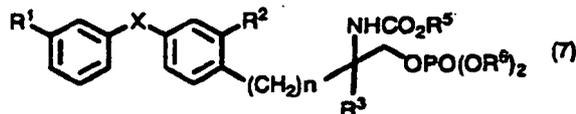
50

La reacción puede realizarse usando borano, un derivado de alquil borano como 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (9-BBN),

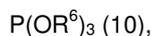
o un compuesto complejo de hidruro metálico, tal como hidruro de diisobutilaluminio ((iBu)₂AlH), borohidruro sódico (NaBH₄), borohidruro de litio (LiBH₄) e hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄), preferiblemente LiBH₄, usando THF, 1,4-dioxano, etanol o metanol como disolvente de reacción, a una temperatura de 0 °C a la temperatura de reflujo, y preferiblemente a temperatura ambiente.

Además, en esta etapa, puede realizarse resolución óptica por HPLC usando una columna quiral, mediante la cual puede obtenerse el compuesto deseado que tiene un centro quiral.

En la ruta de síntesis A, el compuesto representado por la fórmula general (7),



[en la que R⁶ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo bencilo, y R¹, R², R³, R⁵, X y n son como se han descrito anteriormente], puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (6) con un compuesto representado por la fórmula general (10),



[en la que R⁶ es como se ha descrito anteriormente] (etapa A-5) .

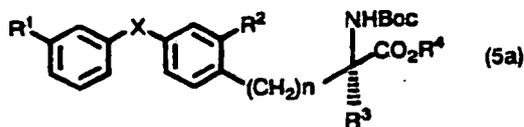
La reacción puede realizarse en presencia de tetrabromuro de carbono y piridina, sin un disolvente o usando una pequeña cantidad de un disolvente, tal como cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo, acetato de etilo, THF y éter, de 0 °C a temperatura ambiente.

Además, en esta etapa, puede realizarse resolución óptica por HPLC usando una columna quiral, mediante la cual puede obtenerse el compuesto deseado que tiene un centro quiral.

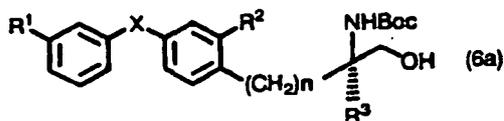
En la ruta de síntesis A, el compuesto representado por la fórmula general (1) puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (7) a acidólisis o tratándolo con un halosilano, tal como bromuro de trimetilsililo o yoduro de trimetilsililo (etapa A-6).

En el caso de una reacción de acidólisis, la reacción puede realizarse en un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, o en una solución mixta de un disolvente orgánico, tal como metanol o etanol, y un ácido inorgánico, con calentamiento a reflujo. Además, preferiblemente, se usa cloruro de metileno o acetonitrilo como disolvente de reacción y se usan bromuro trimetilsililo o yoduro de trimetilsililo a una temperatura de 0 °C a temperatura ambiente, o se dejan actuar cloruro de trimetilsililo y bromuro sódico o yoduro sódico.

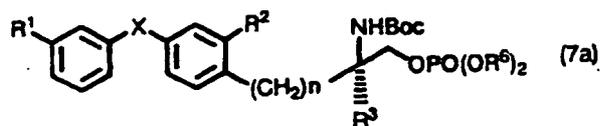
En la ruta de síntesis A, entre los compuestos representado por la fórmula general (5), pueden producirse compuestos en los que R⁵ representa un grupo t-butilo, específicamente, un compuesto representado por la fórmula general (5a)



[en la que Boc representa un grupo t-butoxicarbonilo, y R¹, R², R³, R⁴, X y n son como se han descrito anteriormente], entre los compuestos representado por la fórmula general (6) en la ruta de síntesis A, un compuesto en el que R⁵ representa un grupo t-butilo, específicamente, un compuesto representado por la fórmula general (6a)

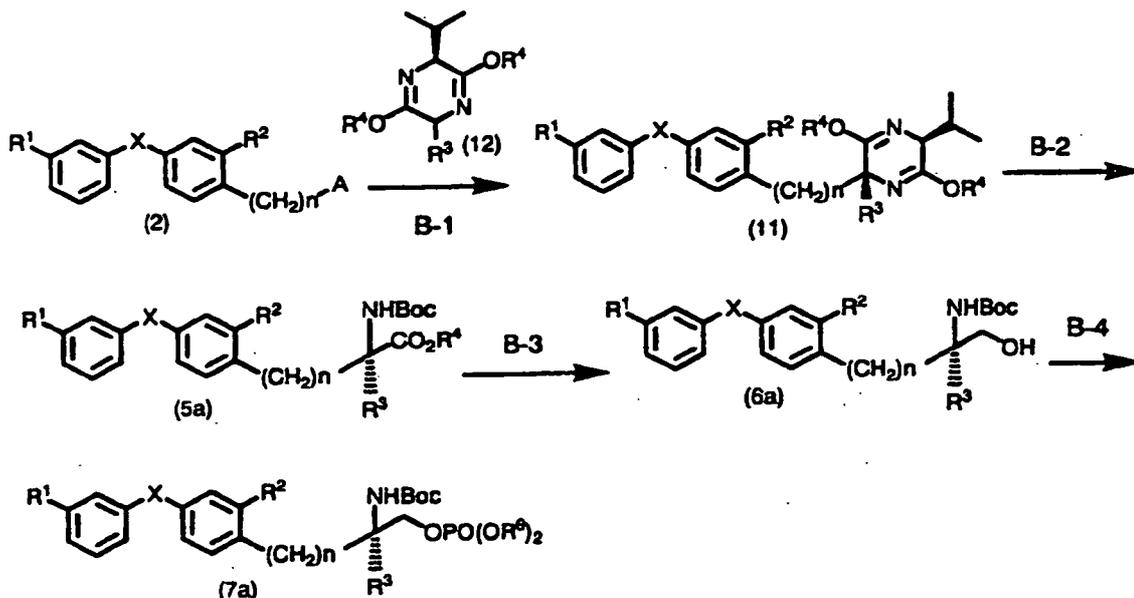


[en la que R¹, R², R³, X, Boc y n son como se han descrito anteriormente], y entre los compuestos representado por la fórmula general (7) en la ruta de síntesis A, un compuesto en que R⁵ representa un grupo t-butilo, específicamente, un compuesto representado por la fórmula general (7a)



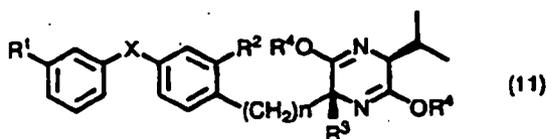
[en la que R¹, R², R³, R⁶, X, Boc y n son como se han descrito anteriormente], mediante la ruta sintética B.

5 <Ruta de síntesis B>



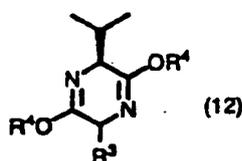
En la ruta sintética B, el compuesto representado por la fórmula general (11)

10



[en la que R¹, R², R³, R⁴, X y n son como se han descrito anteriormente], dejando que el compuesto representado por la fórmula general (2) y un compuesto representado por la fórmula general (12)

15



[en la que R³ y R⁴ son como se han descrito anteriormente] reaccionen en presencia de una base (etapa B- 1).

20 La reacción puede realizarse usando un disolvente de reacción, tal como 1,4-dioxano, THF y éter, usando una base, tal como n-butillitio y diisopropil amida de litio, preferiblemente n-butillitio, y tratando un compuesto representado por la fórmula general (12) a -78 °C, después permitiendo que un compuesto representado por la fórmula general (2) actúe a -78 °C, y haciendo reaccionar mientras se elevaba gradualmente la temperatura a temperatura ambiente.

25 En la ruta de síntesis B, el compuesto representado por la fórmula general (5a) puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (11) a descomposición por ácidos, y después protegiendo el átomo de nitrógeno con un grupo t-butoxicarbonilo (grupo Boc) (etapa B-2).

Se prefiere realizar la reacción usando metanol, etanol, THF, 1,4-dioxano o acetato de etilo en los que se disuelve ácido clorhídrico, y preferiblemente ácido clorhídrico que contiene 1,4-dioxano, haciendo reaccionar a la temperatura de reflujo, después neutralizando con una base para obtener un éster de amino, y después usando acetato de etilo, THF, DMF, 1,4-dioxano, cloruro de metileno, cloroformo, metanol, etanol, acetonitrilo o similar como disolvente, permitiéndolo reaccionar con Boc_2O a 0 °C a temperatura ambiente.

En la ruta de síntesis B, el compuesto representado por la fórmula general (6a) puede producirse reduciendo el compuesto representado por la fórmula general (5a) (etapa B-3).

La reacción puede realizarse usando borano, un derivado de alquilo borano como 9-BBN, o un compuesto complejo de hidruro metálico, tal como $(\text{iBu})_2\text{AlH}$, NaBH_4 , LiBH_4 y LiAlH_4 , preferiblemente LiBH_4 , usando THF, 1,4-dioxano, etanol o metanol como disolvente de reacción, a una temperatura de 0 °C a la temperatura de reflujo, y preferiblemente a temperatura ambiente.

En la ruta de síntesis B, el compuesto representado por la fórmula general (7a) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (6a) y el compuesto representado por la fórmula general (10) (etapa B-4).

La reacción puede realizarse en presencia de tetrabromuro de carbono y piridina, sin un disolvente o usando una pequeña cantidad de un disolvente, tal como cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo, acetato de etilo, THF y éter, de 0 °C a temperatura ambiente.

Se indica que con respecto al método de síntesis del compuesto representado por la fórmula general (2), el compuesto puede producirse por los métodos descritos en los opúsculos respectivos de los documentos WO 03029184, WO 03029205, WO 04026817, WO 04074297 y WO 050444780.

El compuesto de acuerdo con la presente invención es eficaz como un agente para el tratamiento y como un agente para la prevención de arterioesclerosis, arterioesclerosis obliterante, tromboangeítis obliterante, fibrosis renal, fibrosis hepática, asma bronquial crónica, hamartangiomiomatosis pulmonar difusa, síndrome de distrés respiratorio en adultos (SDRA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonitis, neumonía intersticial idiopática, cáncer pulmonar, neumonía por hipersensibilidad, enfermedad de Buerger, neuropatía diabética, enfermedad arterial periférica, septicemia, angitis, nefritis, neumonía, infarto cerebral, infarto de miocardio, estado edematoso, varices, disección de aneurisma aórtico, angina de pecho, DIC, pleuritis, fallo cardíaco congestivo, fallo orgánico múltiple, escaras, quemaduras, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y similares. Además, el compuesto de acuerdo con la presente invención es eficaz como un agente para el tratamiento y para la prevención del rechazo de trasplantes de corazón, trasplantes de riñón, trasplantes de piel, trasplantes de hígado y trasplantes de médula ósea y también es eficaz como un agente para el tratamiento y como un agente para la prevención de artritis reumatoide, nefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes mellitus, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica y similares.

En el caso de usarse como se ha indicado anteriormente, la dosis necesaria depende por supuesto del método de administración, de la afección específica a tratar y de los efectos deseados. Sin embargo, generalmente se prefiere una dosis diaria de aproximadamente 0,03 a 2,5 mg por kg de peso corporal. Para mamíferos, tales como, seres humanos, la dosis diaria recomendada está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg. Preferentemente, la administración se realiza en dosis divididas de cuatro veces o menos al día, o en forma retardada. Una forma de dosis unitaria adecuada para administración oral incluye aproximadamente de 1 a 50 mg de principio activo.

El compuesto de la presente invención puede administrarse mediante una vía convencional arbitraria, especialmente, por vía enteral, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de un comprimido o una cápsula, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de una solución o una suspensión inyectable, por vía local, por ejemplo, en forma de una loción, un gel, una pomada o una crema, o por vía nasal o en forma de un supositorio. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención en forma libre, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un tipo de vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, puede producirse mediante un método de mezcla convencional con el vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención puede presentar efectos incluso superiores cuando se usa junto con un agente inmunosupresor y/o un compuesto farmacéutico que tenga una actividad antiinflamatoria basada en otro mecanismo. Como ejemplos de sustancias que pueden usarse juntas se incluyen agentes inmunosupresores usados en el tratamiento y prevención de rechazo agudo crónico de trasplantes alogénicos y trasplantes heterólogos, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias, agentes inmunosupresores que tienen una actividad inmunomoduladora y/o agentes antiinflamatorios que tienen una actividad inhibidora del crecimiento de células malignas o antiinflamatoria. Como ejemplos específicos se incluyen los inhibidores de calcineurina, ciclosporina A y FK506, los inhibidores de mTOR, rapamicina, 40-O-(2-hidroximetil)-rapamicina, CCI779 y ABT578, las ascomicinas ABT281 y ASM981 que tienen una actividad inmunosupresora, ácido micofenólico, mofetil micofenolato, azatioprina,

mizoribina, ciclofosfamida y similares. Como ejemplos adicionales se incluyen el antifolato metotrexato, esteroides adrenocorticales que presentan amplia actividad antiinflamatoria, auranofina, actarit, mesalazina o sulfasalazina y similares que tienen una actividad inmunomoduladora, infliximab que es un anticuerpo anti-TNF α , MRA que es un anticuerpo anti-receptor de IL-6, natalizumab que es un anticuerpo anti-integrina y similares.

5

Ejemplos

Después, la presente invención se describirá con los siguientes ejemplos específicos. Sin embargo, la presente invención no se limita por estos ejemplos.

10

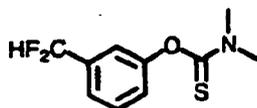
Además, como los intermedios y similares representados por la fórmula general (2), pueden utilizarse los compuestos en los opúsculos de los documentos WO 03029184, WO 03029205, WO 04026817, WO 04074297 y WO 050444780. Además, pueden sintetizarse (5S)-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina, (5S)-3,6-dimetoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina y (5S)-2-alil-3,6-dietoxi-5-isopropil-2,5-dihidropirazina de acuerdo con Ulrich Shollkopf et. al, Synthesis 969 (1981) y Chunrong Ma et. al., J. Org. Chem., 66, 4525 (2001). Los intermedios y similares que se sintetizaron recientemente basándose en procedimientos experimentales que se describen en estos documentos de referencia, se describirá ahora como los siguientes ejemplos de referencia.

15

<Ejemplo de Referencia 1>

20

Carbamotioato de O-3-(difluorometil)fenildimetilo



25

Se añadieron 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (9,03 g) y cloruro de dimetiltiocarbamoilo (9,95 g) a una solución de 3-difluorometilfenol (6,44 g) en *N,N*-dimetilformamida (149 ml) y la solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener el producto diana (7,04 g) en forma de un aceite incoloro.

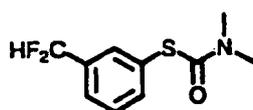
30

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,36 (3H, s), 3,46 (3H, s), 6,66 (1H, t, J = 57 Hz), 7,19 (1H, dt, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,23 (1H, s a), 7,39 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,48 (1H, t, J = 7,9 Hz). EIEM (+): 231 [M] $^+$.

<Ejemplo de Referencia 2>

35

Carbamotioato de S-3-(difluorometil)fenildimetilo



40

Una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 1 (2,34 g) en difenil éter (12 g) se agitó a 250 °C durante 2,5 horas. La temperatura de la solución de reacción se devolvió a temperatura ambiente y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2) para obtener el producto diana (1,92 g) en forma de un aceite de color amarillo.

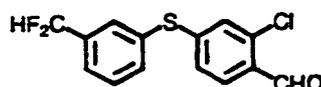
45

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,04 (3H, s), 3,10 (3H, s), 6,65 (1H, t, J = 57 Hz), 7,48 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,54 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,61 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,64 (1H, s). EIEM (+): 231 [M] $^+$.

<Ejemplo de Referencia 3>

50

2-Cloro-4-(3-difluorometilfeniltio)benzaldehído



55

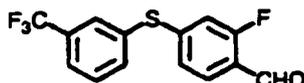
Una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 2 (4,17 g) en éter dietílico (12 ml) se añadió gota a gota en refrigeración con hielo a una solución de hidruro de litio y aluminio (959 mg) en éter dietílico (48 ml). Después, la solución resultante se agitó durante 20 minutos en refrigeración con hielo. Se añadió ácido clorhídrico 0,5 mol/l (30 ml) a la mezcla de reacción, se extrajo con éter dietílico, se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y

después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se hizo reaccionar con 2-cloro-4-fluorobenzaldehído de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales que en el Ejemplo de Referencia 1 del opúsculo del documento WO 03029184 para obtener el producto diana en forma de un polvo incoloro.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,67 (1H, t, J = 56 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,16 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,537,64 (3H, m), 7,68 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 7,9 Hz), 10,37 (1H, s) EIEM (+): 298 [M]⁺.

<Ejemplo de Referencia 4>

- 10 2-Fluoro-4-(3-trifluorometilfeniltio)benzaldehído

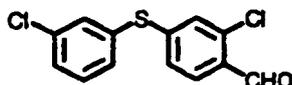


- 15 En una atmósfera de argón, se añadieron etildiisopropilamina (7,0 ml), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) cloroformo (518 mg), Xantphos (578 mg) y 3- trifluorometiltiofenol (3,56 g) a temperatura ambiente a una solución de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (4,06 g) en 1,4-dioxano (42 ml), y la solución resultante se calentó a reflujo durante 5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 30:1) para obtener el producto diana (4,08 g) en forma de un aceite incoloro.

- 20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,86 (1H, dd, J = 10, 1,8 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,58 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,68- 7,73 (2H, m), 7,76 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,80 (1H, s), 10,26 (1H, s) EIEM (+): 300 [M]⁺.

<Ejemplo de Referencia 5>

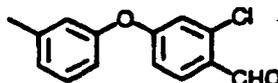
- 25 2-Cloro-4-(3-clorofeniltio)benzaldehído



- 30 Se hicieron reaccionar 3-clorobenzenotiol y 2-cloro-4-fluorobenzaldehído de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales que en el Ejemplo de Referencia 1 del opúsculo del documento WO 03029205 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,11 (1H, dd, J = 9,2, 1,8 Hz), 7,17 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,36- 7,44 (3H, m), 7,52 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,80 (1H, d, J = 7,9 Hz), 10,37 (1H, s) EIEM (+): 282 [M]⁺.

35 <Ejemplo de Referencia 6>

- 2-Cloro-4-(3-metilfenoxi)benzaldehído

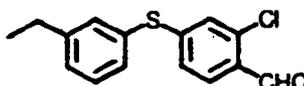


- 40 Se hicieron reaccionar m-Cresol y 2-cloro-4-fluorobenzaldehído de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales que en el Ejemplo de Referencia 1 del opúsculo del documento WO 03029184 para obtener el producto diana en forma de un polvo incoloro.

- 45 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,38 (3H, s), 6,87- 6,96 (4H, m), 7,07 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,31 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,6 Hz), 10,36 (1H, s). EIEM (+): 246 [M]⁺.

<Ejemplo de Referencia 7>

- 50 2-Cloro-4-(3-etilfeniltio)benzaldehído

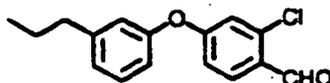


Se hicieron reaccionar 3-etilbencenotiol y 2-cloro-4-fluorobenzaldehído de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales que en el Ejemplo de Referencia 1 del opúsculo del documento WO 03029205 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H(CDCl₃, 400 MHz): δ 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,680 (2H, c, J = 7,3 Hz), 7,04- 7,11 (2H, m), 7,28- 7,40 (4H, m), 7,76 (1H, d, J = 8,6 Hz), 10,35 (1H, s).

5 EIEM (+): 276 [M]⁺.

<Ejemplo de Referencia 8>

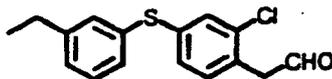
10 2-Cloro-4-(3-propilfenoxi)benzaldehído



Se hicieron reaccionar 3-propilfenol y 2-cloro-4-fluorobenzaldehído de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales que en el Ejemplo de Referencia 1 del opúsculo del documento WO 03029184 para obtener el producto diana en forma de un aceite de color pardo pálido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,62-1,68 (2H, m), 2,61 (2H, t, J = 7,3 Hz), 6,89- 6,94 (3H, m), 6,96 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,31- 7,35 (1H, m), 7,90 (1H, d, J = 8, 9 Hz), 10,36 (1H, d, J = 0,6 Hz) . EIEM (+): 274 [M]⁺.

<Ejemplo de Referencia 9>

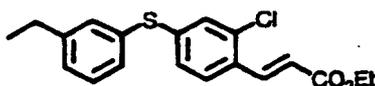
20 [2-Cloro-4-(3-etilfeniltio)fenil]acetaldehído



25 El compuesto del Ejemplo de Referencia 7 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales que en el Ejemplo de Referencia 326 del opúsculo del documento WO 04074297 para obtener el producto diana en forma de un aceite de color amarillo pálido.

<Ejemplo de Referencia 10>

30 3-[2-Cloro-4-(3-etilfeniltio)fenil]acrilato de etilo

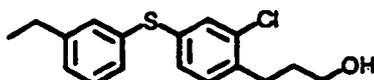


35 El compuesto del Ejemplo de Referencia 7 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales que en el Ejemplo de Referencia 10 del opúsculo del documento WO 03029205 para obtener el producto diana en forma de un aceite de color amarillo pálido.

EIEM (+): 346 [M]⁺.

<Ejemplo de Referencia 11>

3-[2-Cloro-4-(3-etilfeniltio)fenil]propan-1-ol



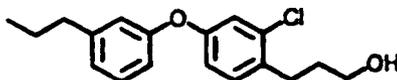
45 El compuesto del Ejemplo de Referencia 10 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales que en el Ejemplo de Referencia 19 del opúsculo del documento WO 03029205, y después, el producto resultante se redujo de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales que en el Ejemplo de Referencia 35 del opúsculo del documento WO 03029205, para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

50 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,22 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,84 -1,90 (2H, m), 2,62 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,78-2,82 (2H, m),

3,69 (2H, t, J = 6,1 Hz), 7,10-7,18 (4H, m), 7,23-7,29 (3H, m).

<Ejemplo de Referencia 12>

5 3-[2-Cloro-4-(3-propilfenoxi)fenil]propan-1-ol

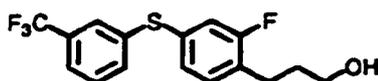


10 El compuesto del Ejemplo de Referencia 8 se hizo reaccionar sucesivamente de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales que en el Ejemplo de Referencia 10 y después el Ejemplo de Referencia 11 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,37 (1H, s a), 1, 58-1, 68 (2H, m), 1, 85-1, 92 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,80 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,70 (2H, dt, J = 6,1, 4,6 Hz), 6,80-6,85 (3H, m), 6,95 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,00 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,9 Hz).

15 EIEM (+): 304 [M]⁺.

<Ejemplo de Referencia 13>

20 3-[2-Fluoro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]propan-1-ol

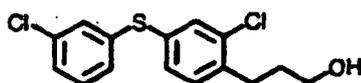


25 El compuesto del Ejemplo de Referencia 4 se hizo reaccionar sucesivamente de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales que en el Ejemplo de Referencia 10 y después el Ejemplo de Referencia 11 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,88 (2H, tt, J = 6,7, 6,1 Hz), 2,75 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,69 (2H, t, J = 6,1 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 10, 1,8 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,38-7,51 (3H, m), 7,55 (1H, s).

<Ejemplo de Referencia 14>

30

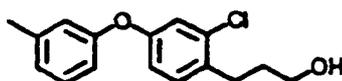
3-[2-Cloro-4-(3-clorofeniltio)fenil]propan-1-ol



35 El compuesto del Ejemplo de Referencia 5 se hizo reaccionar sucesivamente de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales que en el Ejemplo de Referencia 10 y después el Ejemplo de Referencia 11 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (1H, s a), 1,83-1,95 (2H, m), 2,81-2,85 (2H, m), 3,70 (2H, s a), 7,15-7,23 (5H, m), 7,24-7,29 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 1,8 Hz).

40 <Ejemplo de Referencia 15>

3-[2-Cloro-4-(3-metilfenoxi)fenil]propan-1-ol



45

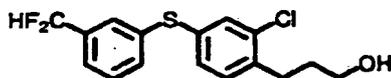
El compuesto del Ejemplo de Referencia 6 se hizo reaccionar sucesivamente de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales que en el Ejemplo de Referencia 10 y después el Ejemplo de Referencia 11 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,31 (1H, s a), 1,87-1,90 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,80 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,70 (2H, dd, J = 11,6, 6,1 Hz), 6,79-6,86 (3H, m), 6,94 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,3 Hz).

50

EIEM (+): 276 [M]⁺.

<Ejemplo de Referencia 16>

3-[2-Cloro-4-(3-difluorometilfeniltio)fenil]propan-1-ol



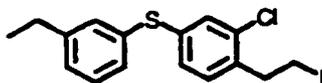
5

El compuesto del Ejemplo de Referencia 3 se hizo reaccionar sucesivamente de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales que en el Ejemplo de Referencia 10 y después el Ejemplo de Referencia 11 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (1H, t, J = 4,9 Hz), 1,85-1,93 (2H, m), 2,81-2,85 (2H, m), 3,70 (2H, c, J = 6,7 Hz), 6,59 (1H, t, J = 56 Hz), 7,17-7,23 (2H, m), 7,36-7,41 (4H, m), 7,45 (1H, s).

10

<Ejemplo de Referencia 17>

15 2-Cloro-4-(3-etilfeniltio)-1-(2-yodoetil)benceno



20

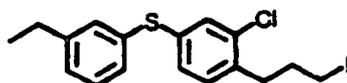
El compuesto del Ejemplo de Referencia 9 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales que en el Ejemplo de Referencia 327 del opúsculo del documento WO 04074297 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,22 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,63 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,23-3,28 (2H, m), 3,32-3,35 (2H, m), 7,09-7,29 (7H, m). EIEM (+): 402 [M]⁺.

25

<Ejemplo de Referencia 18>

2-Cloro-4-(3-etilfeniltio)-1-(3-yodopropil)benceno



30

El compuesto del Ejemplo de Referencia 11 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales que en el Ejemplo de Referencia 164 del opúsculo del documento WO 03029184 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

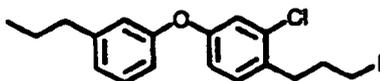
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,22 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,12 (2H, quintuplete, J = 7,3 Hz), 2,63 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,81 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,19 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,09-7,19 (4H, m), 7,24-7,28 (3H, m). EIEM (+): 416 [M]⁺.

35

<Ejemplo de Referencia 19>

2-Cloro-1-(3-yodopropil)-4-(3-propilfenoxi)benceno

40



45

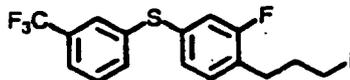
El compuesto del Ejemplo de Referencia 12 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales que en el Ejemplo de Referencia 164 del opúsculo del documento WO 03029184 para obtener el producto diana en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,60-1,68 (2H, m), 2,10-2,17 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,81 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,21 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,80-6,85 (3H, m), 6,96 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,25 (1H, t, J = 7,9 Hz).

EIEM (+): 414 [M]⁺.

50

<Ejemplo de Referencia 20>

2-Fluoro-1-(3-yodopropil)-4-(3-trifluorometilfeniltio)benceno



5

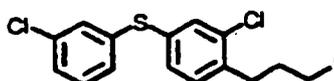
El compuesto del Ejemplo de Referencia 13 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales que en el Ejemplo de Referencia 164 del opúsculo del documento WO 03029184 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,13 (2H, quintuplete, J = 7,3 Hz), 2,76 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,18 (2H, t, J = 6,7 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 10, 1,8 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,39-7,52 (3H, m), 7,57 (1H, s). EIEM (+): 404 [M]⁺.

<Ejemplo de Referencia 21>

15

2-Cloro-4-(3-clorofeniltio)-1-(3-yodopropil)-benceno

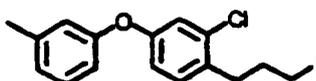


20 El compuesto del Ejemplo de Referencia 14 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales que en el Ejemplo de Referencia 164 del opúsculo del documento WO 03029184 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,14 (2H, tt, J = 7,3, 6,7 Hz), 2,84 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,20 (2H, t, J = 6,7 Hz), 7,16-7,25 (5H, m), 7,28 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 1,8 Hz). EIEM (+): 422 [M]⁺.

<Ejemplo de Referencia 22>

2-Cloro-1-(3-yodopropil)-4-(3-metilfenoxi)benceno



30

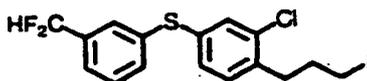
El compuesto del Ejemplo de Referencia 15 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales que en el Ejemplo de Referencia 164 del opúsculo del documento WO 03029184 para obtener el producto diana en forma de un aceite de color amarillo.

35 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,13 (2H, quint, J = 7,3 Hz), 2,34 (3H, s), 2,81 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,21 (2H, t, J = 7,3 Hz), 6,81-6,84 (3H, m), 6,95 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,23 (1H, t, J = 7,9 Hz). EIEM (+): 386 [M]⁺.

<Ejemplo de Referencia 23>

40

2-Cloro-4-(3-difluorometilfeniltio)-1-(3-yodopropil)benceno



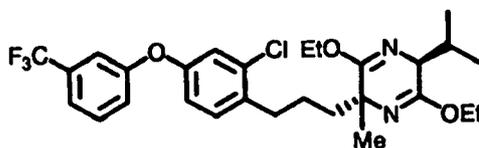
45 El compuesto del Ejemplo de Referencia 16 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales que en el Ejemplo de Referencia 164 del opúsculo del documento WO 03029184 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

50 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,10-2,17 (2H, m), 2,84 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,20 (2H, t, J = 6,7 Hz), 6,60 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,36 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,41 (3H, d, J = 1,2 Hz), 7,47 (1H, s).

<Ejemplo 1>

Los Ejemplos 1 a 39 son ejemplos de preparación

5 (2R,5S)-2-[2-Cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]propil-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina



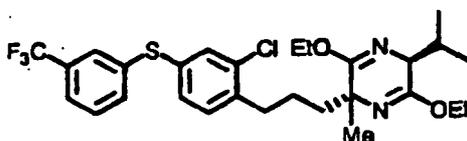
10 En una atmósfera de argón, una solución de n-butilitio en hexanos (1,54 mol/l, 3,59 ml) se añadió a -78 °C a una solución de (5S)-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina (905 mg) en THF (16 ml) y la solución resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Después, se añadió una solución de 2-cloro-1-(3-yodopropil)-4-(3-trifluorometilfenoxi)benceno (2,47 g) en THF (4 ml) a la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos y después a 0 °C durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El

15 disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 60:1) para obtener el producto diana (1,59 g) en forma de un aceite incoloro.
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,70 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,05 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,18- 1,50 (9H, m), 1,32 (3H, s), 1,86- 1,97 (1H, m), 2,21- 2,30 (1H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,90 (1H, d, J = 2,1 Hz), 3,97- 4,21 (4H, m), 6,84 (1H, dd, J = 7,9, 2,4 Hz), 7,00 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,15 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,24 (1H, s a), 7,36 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,44 (1H, t, J = 7,9 Hz) .

20

<Ejemplo 2>

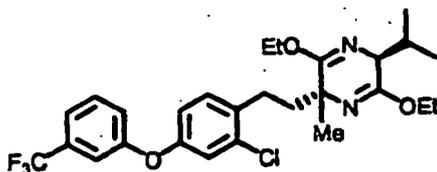
25 (2R,5S)-2-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]propil-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina



30 Se hicieron reaccionar (5S)-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina and 2-cloro-1-(3-yodopropil)-4-(3-trifluorometilfeniltio)benceno de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,63 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,07 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,18- 1,29 (10H, m), 1,34- 1,66 (2H, m), 1,79- 1,91 (1H, m), 2,25- 2,33 (1H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,85 (1H, s a), 3,99- 4,23 (4H, m), 7,16 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,36- 7,42 (3H, m), 7,44- 7,50 (1H, m), 7,52 (1H, s a) .

<Ejemplo 3>

35 (2R,5S)-2-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]etil-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina

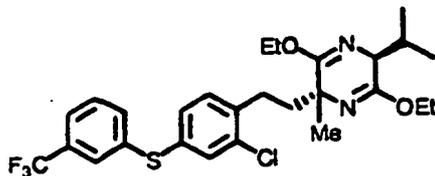


40 Se hicieron reaccionar (5S)-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina y 2-cloro-1-(2-yodoetil)-4-(3-trifluorometilfenoxi)benceno de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,72 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,08 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,29 (6H, t, J = 7,3 Hz), 1,36 (3H, s), 1,74- 1,82 (1H, m), 2,13- 2,20 (1H, m), 2,25- 2,32 (1H, m), 2,39- 2,56 (2H, m), 3,95 (1H, d, J = 3,1 Hz), 4,02-4,22 (4H, m), 6,83 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,12-7,15 (2H, m), 7,23 (1H, s a), 7,35 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,44 (1H, t, J = 7,8 Hz) . ELEM (+): 524 [M]⁺.

45

<Ejemplo 4>

(2R,5S)-2-[2-Cloro-4-(3-trifluorometilfenil)etil]etil-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina



5

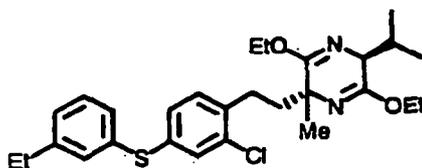
Se hicieron reaccionar (5S)-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina y 2-cloro-1-(2-yodoetil)-4-(3-trifluorometilfenil)benzoceno de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,72 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,08 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,28 (6H, t, J = 7,3 Hz), 1,35 (3H, s), 1,68- 1,90 (1H, m), 2,10- 2,19 (1H, m), 2,38- 2,57 (1H, m), 3,95 (1H, d, J = 3,1 Hz), 4,02-4,22 (4H, m), 7,13 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 7,9, 2,4 Hz), 7,35- 7,42 (3H, m), 7,43- 7,48 (1H, m), 7,54 (1H, s a).

<Ejemplo 5>

15

(2R,5S)-2-[2-Cloro-4-(3-etilfenil)etil]etil-3,6-di-etoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina



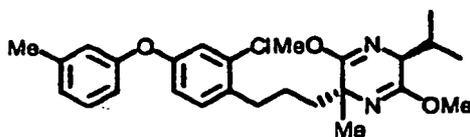
20 Se hicieron reaccionar (5S)-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina y el compuesto de Ejemplo de Referencia 17 de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,72 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,07 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,21 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,34 (3H, s), 1,70- 1,79 (1H, m), 2,09- 2,16 (1H, m), 2,24- 2,32 (1H, m), 2,35- 2,52 (2H, m), 2,61 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,95 (1H, d, J = 3,1 Hz), 4,03- 4,20 (4H, m), 7,04- 7,15 (4H, m), 7,21- 7,26 (3H, m). IEN EM (+): 501 [M+H]⁺.

<Ejemplo 6>

30

(2R,5S)-2-[2-cloro-4-(3-metilfenoxi)fenil]propil-3,6-di-metoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina

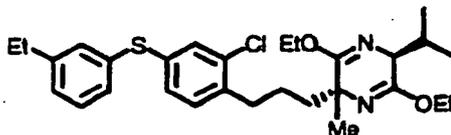


35 Se hicieron reaccionar (5S)-3,6-dimetoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina y el compuesto del Ejemplo de Referencia 22 de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

40 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,68 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,07 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,33 (3H, s), 1,36- 1,43 (1H, m), 1,55- 1,62 (1H, m), 1,86- 1,92 (1H, m), 2,24- 2,26 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,62 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,65 (3H, s), 3,66 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,79- 6,82 (3H, m), 6,93 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,09 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,9 Hz) . EIEM (+): 456 [M]⁺.

<Ejemplo 7>

(2R,5S)-2-[2-cloro-4-(3-etilfeniltio)fenil]propil-3,6-di-etoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina



5

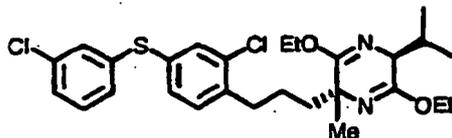
Se hicieron reaccionar (5S)-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina y el compuesto del Ejemplo de Referencia 18 de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,68 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,04 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,20- 1,26 (9H, m), 1,31 (3H, s), 1,36- 1,43 (1H, m), 1,50- 1,57 (1H, m), 1,85- 1,92 (1H, m), 2,21- 2,28 (1H, m), 2,60- 2,65 (4H, m), 3,88 (1H, d, J = 3,7 Hz), 4,00- 4,16 (4H, m), 7,06- 7,16 (4H, m), 7,22-7,27 (3H, m) . IEN EM (+): 515 [M+H]⁺.

<Ejemplo 8>

15

(2R,5S)-2-[2-cloro-4-(3-clorofeniltio)fenil]propil-3,6-di-etoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina

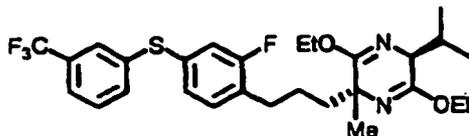


20 Se hicieron reaccionar (5S)-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina y el compuesto del Ejemplo de Referencia 21 de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,69 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,08 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,18- 1,29 (7H, m), 1,31 (3H, s), 1,34- 1,47 (1H, m), 1,50- 1,63 (1H, m), 1,85- 1,95 (1H, m), 2,20- 2,30 (1H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,89 (1H, d, J = 3,1 Hz), 3,99- 4,23 (4H, m), 7,11- 7,23 (6H, m), 7,35 (1H, d, J = 1,8 Hz) . IEN EM (+): 521 [M+H]⁺.

<Ejemplo 9>

(2R,5S)-2-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]propil-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina



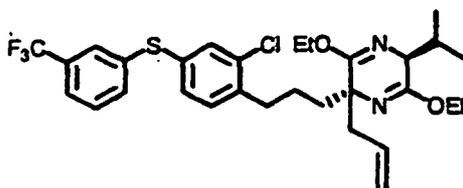
30

Se hicieron reaccionar (5S)-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina y el compuesto del Ejemplo de Referencia 20 de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

35 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,67 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,06 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,18- 1,29 (7H, m), 1,33 (3H, s), 1,36- 1,66 (2H, m), 1,85- 1,95 (1H, m), 2,23- 2,33 (1H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,89 (1H, d, J = 3,1 Hz), 3,99- 4,23 (4H, m), 7,02 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 1,8 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 2,4 Hz), 7,13 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,38- 7,50 (3H, m), 7,55 (1H, s).

40 <Ejemplo 10>

(2S,5S)-2-Alil-2-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-propil-3,6-dietoxi-5-isopropil-2,5-dihidropirazina

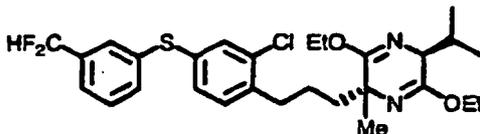


Se hicieron reaccionar (5S)-2-alil-3,6-dietoxi-5-isopropil-2,5-dihidropirazina y 2-cloro-1-(3- yodopropil)-4-(3-trifluorometilfenil)tiobenceno de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,67 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,05 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,23 (3H, t, J = 6,4 Hz), 1,25 (3H, t, J = 6,4 Hz), 1,30- 1,64 (3H, m), 1,80- 1,90 (1H, m), 2,23- 2,39 (2H, m), 2,53 (1H, dd, J = 12,4, 7,3 Hz), 2,65 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,83 (1H, d, J = 3,1 Hz), 4,03- 4,18 (4H, m), 4,92-5,04 (2H, m), 5,60- 5,73 (1H, m), 7,13 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 1,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,38- 7,42 (2H, m), 7,44- 7,49 (1H, m), 7,55 (1H, s a).

<Ejemplo 11>

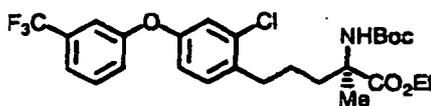
(2R,5S)-2-[2-Cloro-4-(3-difluorometilfenil)tiobencil]propil-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina



Se hicieron reaccionar (5S)-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina y el compuesto del Ejemplo de Referencia 23 de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H(CDCl₃, 400 MHz): δ 0,70 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,06 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,20- 1,32 (7H, m), 1,33 (3H, s), 1,351,48 (1H, m), 1,58- 1,60 (1H, m), 1,85- 1,95 (1H, m), 2,24- 2,32 (1H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,90 (1H, d, J = 3,7 Hz), 3,99- 4,22 (4H, m), 6,61 (1H, t, J = 56 Hz), 7,14 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,39 (3H, s), 7,46 (1H, s). IEN EM (+): [M+H]⁺.

<Ejemplo 12>

(R)-2-t-Butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]-2-metilpentanoato de etilo

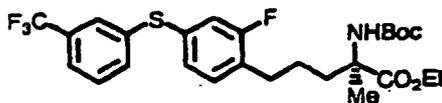


A una solución del compuesto del Ejemplo 1' (1,59 g) en 1,4-dioxano (60 ml) se le añadió ácido clorhídrico 0,5 mol/l (30 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró, se neutralizó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El extracto se concentró y el residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (15 ml). A esta solución se le añadió di-terc-butoxidicarbonato (1,55 g) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se le añadió agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9 : 1) para obtener el producto diana (1,00 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,43 (9H, s), 1,53 (3H, s), 1,45-1,68 (2H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 2,12-2,30 (1H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,16-4,24 (2H, m), 5,33 (1H, s a), 6,85 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 2,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 2,4 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,24 (1H, s a), 7,37 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,45 (1H, t, J = 7,9 Hz).

<Ejemplo 13>

(R)-2-t-Butoxicarbonilamino-5-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilfenil)tiobencil]-2-metilpentanoato de etilo

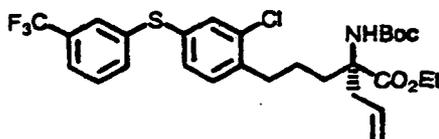


El compuesto del Ejemplo 9 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 12 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,42 (9H, s), 1,51 (3H, s), 1,45-1,68 (2H, m), 1,77-1,86 (1H, m), 2,09-2,20 (1H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,13-4,23 (2H, m), 5,29 (1H, s a), 7,02 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 1,8 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 2,4 Hz), 7,13 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,38-7,50 (3H, m), 7,55 (1H, s).

<Ejemplo 14>

(S)-2-Alil-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]pentanoato de etilo



5

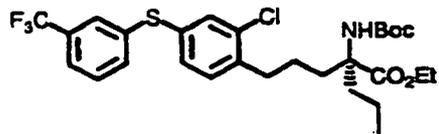
El compuesto del Ejemplo 10 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 12 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,24 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,29 - 1,39 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,60-1,70 (1H, m), 1,78-1,86 (1H, m), 2,32-2,50 (2H, m), 2,66-2,73 (2H, m), 2,99-3,10 (1H, m), 4,19 (2H, c), 5,03 (1H, d, J = 3,1 Hz), 5,09 (1H, s), 5,49 (1H, s a), 5,54-5,68 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,39-7,44 (2H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 7,54 (1H, s a).

<Ejemplo 15>

15

(R)-2-t-Butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-propilpentanoato de etilo



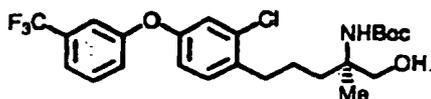
20 A una solución del compuesto del Ejemplo 14 (400 mg) en acetato de etilo (20 ml) se añadió complejo paladio-carbono/etilendiamina (100 mg) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 30 : 1) para obtener el producto diana (293 mg) en forma de un aceite incoloro.

25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,42 (9H, s), 1,15-1,77 (8H, m), 2,72 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,63 (1H, d, J = 12 Hz), 3,67 (1H, d, J = 12 Hz), 4,52 (1H, s a), 7,19-7,22 (2H, m), 7,39 (1H, s), 7,40-7,50 (3H, m), 7,54 (1H, s a). FABMS (+): 532 [M+H]⁺.

<Ejemplo 16>

30

(R)-2-t-Butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)-fenil]-2-metilpentan-1-ol

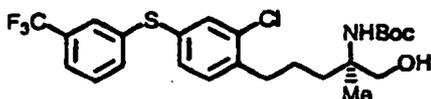


35 A una solución del compuesto del Ejemplo 12 (1,00 g) en THF (14 ml) se le añadió en borohidruro de litio refrigerado con hielo (229 mg) y después se añadió gota a gota etanol (1,4 ml). Después, la solución resultante se agitó durante 1 hora en refrigeración con hielo. A la solución de reacción, se le añadió ácido cítrico acuoso al 10 %, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener el producto diana (910 mg) en forma de un aceite incoloro.

40 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,16 (3H, s), 1,43 (9H, s), 1,53-1,74 (3H, m), 1,81-1,93 (1H, m), 2,73 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,61 (1H, d, J = 12 Hz), 3,65 (1H, d, J = 12 Hz), 4,58 (1H, s a), 4,58 (1H, s a), 6,86 (1H, dd, J = 7,9, 2,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 2,4 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,24 (1H, s a), 7,37 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,45 (1H, t, J = 7,9 Hz).

<Ejemplo 17>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometil-feniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol

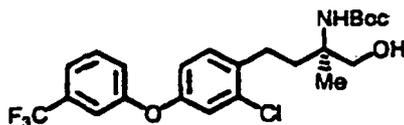


El compuesto del Ejemplo 2 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 12 para obtener un éster, que después se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 16 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,14 (3H, s), 1,42 (9H, s), 1,48- 1,76 (4H, m), 1,81- 1,90 (1H, m), 2,74 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,61 (1H, d, J = 12 Hz), 3,65 (1H, d, J = 12 Hz), 4,56 (1H, s a), 4,58 (1H, s a), 7,20 (2H, d, J = 1,2 Hz), 7,37-7,50 (4H, m), 7,54 (1H, s a). Rotación óptica: [α]_D²⁷+14,31 (c 0,63, CHCl₃).

<Ejemplo 18>

10 (R)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometil-fenoxi)fenil]-2-metilbutan-1-ol



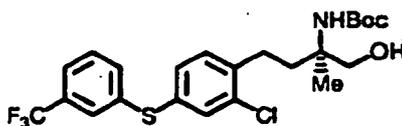
15 El compuesto del Ejemplo 3 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 12 para obtener un éster, que después se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 16 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,26 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,80-1,88 (1H, m), 2,05-2,12 (1H, m), 2,66-2,80 (2H, m), 3,68 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,73 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,70 (1H, s a), 6,86 (1H, dd, J = 8,5, 2,5 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,13-7,16 (1H, m), 7,22-7,24 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,45 (1H, t, J = 7,9 Hz). FABMS (+): 474 [M+H]⁺.

20

<Ejemplo 19>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometil-feniltio)fenil]-2-metilbutan-1-ol



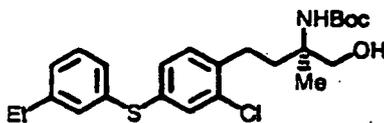
25

El compuesto del Ejemplo 4 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 12 para obtener un éster, que después se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 16 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,25 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,79-1,89 (1H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,66-2,83 (2H, m), 3,68 (1H, d, J = 12 Hz), 3,71 (1H, d, J = 12 Hz), 4,69 (1H, s a), 7,20-7,23 (2H, m), 7,37-7,42 (3H, m), 7,45-7,50 (2H, m), 7,55 (1H, s a).

<Ejemplo 20>

35 (R)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(3-etilfeniltio)-fenil]-2-metilbutan-1-ol



40 El compuesto del Ejemplo 5 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 12 para obtener un éster, que después se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 16 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

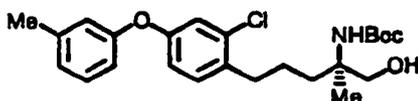
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,22 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,24 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,77-1,85 (1H, m), 2,02-2,09 (1H, m), 2,62 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,63-2,78 (2H, m), 3,64-3,73 (2H, m), 4,08 (1H, a), 4,68 (1H, s a), 7,10-7,17 (4H, m), 7,22-7,28 (3H, m).

IEN EM (+): 450 [M+H]⁺.

45

<Ejemplo 21>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-metilfenoxi)-fenil]-2-metilpentan-1-ol

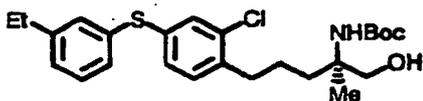


El compuesto del Ejemplo 6 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 12 para obtener un éster, que después se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 16 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,15 (3H, s), 1,43 (9H, s), 1,61-1,67 (3H, m), 1,83-1,87 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,70 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,62-3,65 (2H, m), 4,57 (1H, s), 6,81-6,84 (3H, m), 6,94 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,98 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,9 Hz). IEN EM (+): 434 [M+H]⁺.

<Ejemplo 22>

10 (R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-etilfeniltio)-fenil]-2-metilpentan-1-ol

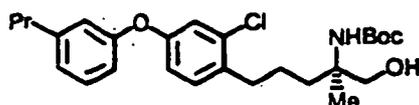


15 El compuesto del Ejemplo 7 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 12 para obtener un éster, que después se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 16 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,14 (3H, s), 1,22 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,43 (9H, s), 1,54-1,70 (3H, m), 1,79-1,89 (1H, m), 2,62 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,70 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,57-3,66 (2H, m), 4,05 (1H, a), 4,55 (1H, s a), 7,10-7,17 (4H, m), 7,17-7,28 (3H, m). IEN EM (+): 464 [M+H]⁺.

<Ejemplo 23>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-propilfenoxi)-fenil]-2-metilpentan-1-ol

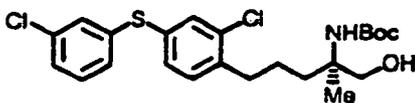


25 El compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y (5S)-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 1. El compuesto resultante se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 12 para obtener un éster, que después se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 16 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,15 (3H, s), 1,24- 1,28 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,60- 1,69 (3H, m), 1,80- 1,90 (1H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,70 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,58- 3,67 (2H, m), 4,11 (1H, s a), 4,58 (1H, s a), 6,79- 6,85 (3H, m), 6,95 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,9 Hz) .

<Ejemplo 24>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-clorofeniltio)-fenil]-2-metilpentan-1-ol

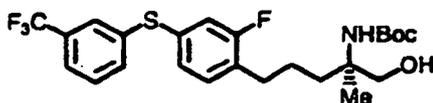


40 El compuesto del Ejemplo 8 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 12 para obtener un éster, que después se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 16 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

45 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,14 (3H, s), 1,43 (9H, s), 1,58-1,74 (3H, m), 1,79-1,92 (1H, m), 2,73 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,61 (1H, d, J = 12 Hz), 3,64 (1H, d, J = 12 Hz), 4,08 (1H, s a), 4,57 (1H, s a), 7,17-7,27 (6H, m), 7,37 (1H, s). IEN EM (+): 470 [M+H]⁺.

<Ejemplo 25>

50 (R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-fluoro-4-(3-trifluorometil-feniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol

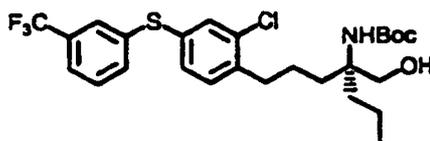


El compuesto del Ejemplo 13 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 16 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,14 (3H, s), 1,42 (9H, s), 1,55-1,74 (3H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 2,65 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,58-3,64 (2H, m), 4,03 (1H, s a), 4,55 (1H, s a), 7,04 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 1,8 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 1,8 Hz), 7,17 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,38-7,50 (3H, m), 7,54 (1H, s a).

<Ejemplo 26>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometil-feniltio)fenil]-2-propilpentan-1-ol

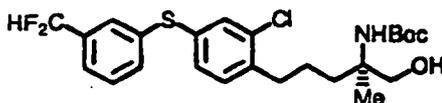


El compuesto del Ejemplo 15 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 16 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,42 (9H, s), 1,14-1,80 (8H, m), 2,72 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,62 (1H, d, J = 12 Hz), 3,66 (1H, d, J = 12 Hz), 4,54 (1H, s a), 7,16-7,22 (2H, m), 7,39 (1H, s), 7,40-7,48 (3H, m), 7,55 (1H, s a). FABMS (+): 532 [M+H]⁺.

<Ejemplo 27>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-difluorometil-feniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol

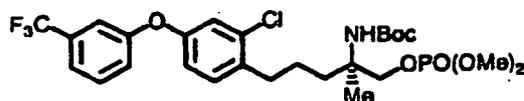


El compuesto del Ejemplo 11 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 12 para obtener un éster, que después se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 16 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,14 (3H, s), 1,42 (9H, s), 1,51-1,73 (3H, m), 1,79-1,92 (1H, m), 2,73 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,57-3,67 (2H, m), 4,05 (1H, s a), 4,57 (1H, s a), 6,60 (1H, t, J = 56 Hz), 7,19 (2H, d, J = 1,2 Hz), 7,36 (1H, s), 7,39 (3H, s a), 7,44 (1H, s). IEN EM (+): 537[M+H]⁺.

<Ejemplo 28>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]-1-dimetoxifosforilo-2-metilpentano

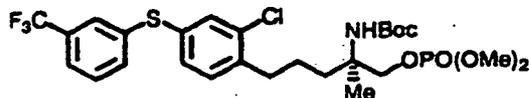


A una solución del compuesto del ejemplo Ejemplo 16 (456 mg) en piridina (5 ml) se le añadió tetrabromuro de carbono en refrigeración con hielo (620 mg) y trimetilfosfito (219 μl) y después la solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió ácido cítrico acuoso al 10 %, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:2) para obtener el producto diana (533 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,26 (3H, s), 1,42 (9H, s), 1,52-1,70 (3H, m), 1,86-1,97 (1H, m), 2,71 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,78 (6H, d, J = 11 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,16 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,52 (1H, s a), 6,86 (1H, dd, J = 7,9, 2,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 7,9, 2,4 Hz), 7,19 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,24 (1H, s a), 7,37 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,45 (1H, t, J = 7,9 Hz).

<Ejemplo 29>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometil-feniltio)fenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilpentano



5

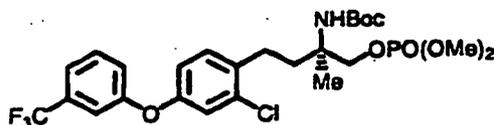
El compuesto del Ejemplo 17 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 28 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,25 (3H, s), 1,42 (9H, s), 1,53-1,68 Hz (3H, m), 1,85-1,97 (1H, m), 2,73 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,77 (6H, d, J = 11 Hz), 3,98 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,52 (1H, s a), 7,18-7,21 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,40-7,43 (2H, m), 7,46 7,50 (1H, m), 7,54 (1H, s a).

10

<Ejemplo 30>

15 (R)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometil-fenoxi)fenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilbutano



20

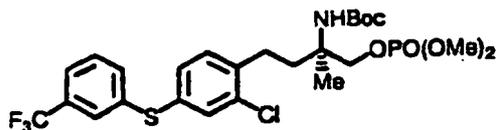
El compuesto del Ejemplo 18 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 28 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,38 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,77-1,85 Hz (1H, m), 2,04-2,17 (1H, m), 2,66-2,79 (2H, m), 3,79 (6H, d, J = 11 Hz), 4,04 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,24 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,64 (1H, s a), 6,86 (1H, dd, J = 8,5, 2,5 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,14-7,16 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (1H, bs s), 7,36-7,38 (1H, m), 7,45 (1H, t, J = 8,0 Hz). FABMS (+): 582 [M+H]⁺.

25

<Ejemplo 31>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometil-feniltio)fenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-metil-butano



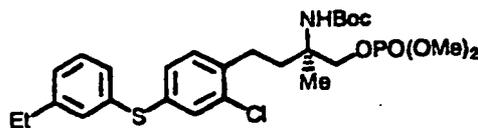
30

El compuesto del Ejemplo 19 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 28 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,37 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,74-1,84 (1H, m), 2,06-2,18 (1H, m), 2,64-2,81 (2H, m), 3,79 (6H, d, J = 11,0 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,23 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,64 (1H, s a), 7,20 (2H, d, J = 1,2 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,40-7,42 (1H, m), 7,42 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,45-7,50 (1H, m), 7,55 (1H, s a).

35

<Ejemplo 32>

40 (R)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(3-etilfeniltio)-fenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilbutano

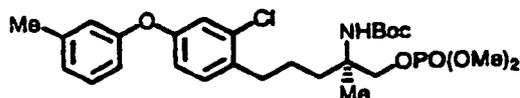


El compuesto del Ejemplo 20 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 28 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

45 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,22 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,36 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,73- 1,81 (1H, m), 2,06- 2,18 (1H, m), 2,64 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,65- 2,76 (2H, m), 3,78 (6H, d, J = 11,0 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,22 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,62 (1H, s a), 7,09- 7,17 (4H, m), 7,22-7,27 (3H, m) . IEN EM (+): 558 [M+H]⁺.

<Ejemplo 33>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-metilfenoxi)-fenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilpentano



5

El compuesto del Ejemplo 21 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 28 para obtener el producto diana en forma de un aceite de color amarillo.

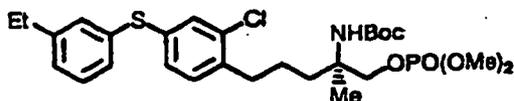
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,26 (3H, s), 1,42 (9H, s), 1,58-1,65 (3H, m), 1,89-1,91 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,69 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,77 (6H, t, J = 11,0 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,52 (1H, s a), 6,79-6,84 (3H, m), 6,94 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,98 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,13 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,9 Hz). IEN EM (+): 542 [M+H]⁺.

10

<Ejemplo 34>

15

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-etilfeniltio)-fenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilpentano



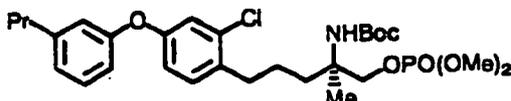
20 El compuesto del Ejemplo 22 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 28 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,22 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,26 (3H, s), 1,41 (9H, s), 1,53- 1,65 (3H, m), 1,84- 1,93 (1H, m), 2,63 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,66- 2,71 (2H, m), 3,76 (3H, d, J = 11,0 Hz), 3,78 (3H, d, J = 11,0 Hz), 3,98 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,14 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,50 (1H, s a), 7,11- 7,27 (7H, m) . IEN EM (+): 572 [M+H]⁺.

25

<Ejemplo 35>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-propilfenoxi)-fenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilpentano



30

El compuesto del Ejemplo 23 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 28 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

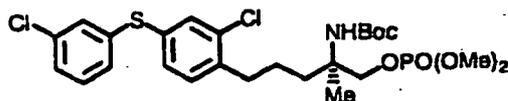
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,26 (3H, s), 1,42 (9H, s), 1,56- 1,68 (5H, m), 1,85- 1,95 (1H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,69 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,77 (3H, d, J = 11,0 Hz), 3,78 (3H, d, J = 11,0 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,52 (1H, s a), 6,79- 6,85 (3H, m), 6,95 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,98 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,9 Hz) . IEN EM (+): 570 [M+H]⁺.

35

<Ejemplo 36>

40

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-clorofeniltio)-fenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilpentano



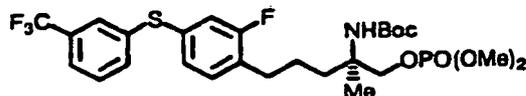
45 El compuesto del Ejemplo 24 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 28 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,25 (3H, s), 1,42 (9H, s), 1,58-1,67 Hz (3H, m), 1,86-1,96 (1H, m), 2,72 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,77 (6H, d, J = 11 Hz), 3,98 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,52 (1H, s a), 7,15-7,24 (5H m), 7,36 (1H, d, J = 1,8 Hz). IEN EM (+) 578 [M+H]⁺.

50

<Ejemplo 37>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-fluoro-4-(3-trifluorometil-feniltio)fenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-metil-pentano



5

El compuesto del Ejemplo 25 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 28 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

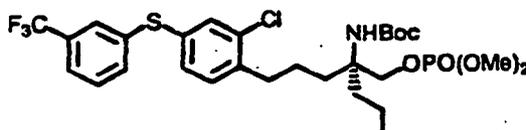
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,25 (3H, s), 1,42 (9H, s), 1,53-1,68 Hz (3H, m), 1,85-1,97 (1H, m), 2,73 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,56 (3H, d, J = 11 Hz), 3,57 (3H, d, J = 11 Hz), 3,98 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,13 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,50 (1H, s a), 7,03 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 1,8 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 1,8 Hz), 7,16 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,38-7,51 (3H, m), 7,55 (1H, s a). IEN EM (+) 596 [M+H]⁺.

10

<Ejemplo 38>

15

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometil-feniltio)fenil]-2-propil-1-dimetoxifosforiloxipentano



El compuesto del Ejemplo 26 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 28 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,18-1,31 (3H, m), 1,41 (9H, s), 1,48-1,58 (4H, m), 1,75-1,88 (1H, m), 2,71 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,76 (6H, d, J = 10 Hz), 4,07 (1H, dd, J = 9,7, 4,3 Hz), 4,14 (1H, dd, J 9,7, 4,3 Hz), 4,40 (1H, s a), 7,19 (1H, s), 7,20 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,41-7,49 (3H, m), 7,55 (1H, s a). FABMS (+): 640 [M+H]⁺.

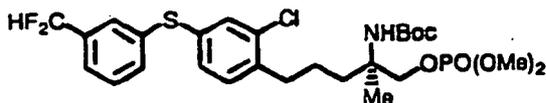
20

25

<Ejemplo 39>

30

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-difluorometil-feniltio)fenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-metil-pentano



El compuesto del Ejemplo 27 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 28 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

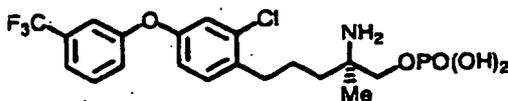
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,24 (3H, s), 1,42 (9H, s), 1,51-1,67 Hz (3H, m), 1,83-1,99 (1H, m), 2,73 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,77 (6H, d, J = 11 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,54 (1H, s a), 6,61 (1H, t, J = 56 Hz), 7,19 (2H, d, J = 1,2 Hz), 7,34-7,42 (4H, m), 7,45 (1H, s). IEN EM (+): 594 [M+H]⁺.

35

<Ejemplo 40>

40

Monoéster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]-2-metilpentilfosfórico



Se añadió gota a gota yodotrimetilsilano (478 ml) en una atmósfera de refrigeración con hielo y en una atmósfera de argón a una solución del compuesto del Ejemplo 28 (533 mg) en acetonitrilo (8 ml), y la solución resultante se agitó en refrigeración con hielo durante 30 minutos. La solución se cargó con agua (100 ml), y después se agitó adicionalmente en refrigeración con hielo durante 30 minutos. Después, los cristales precipitados se retiraron por filtración, se lavaron concienzudamente con agua y acetato de etilo, y después se secó para obtener el producto diana (310 mg) en forma de un polvo de color blanco.

45

50

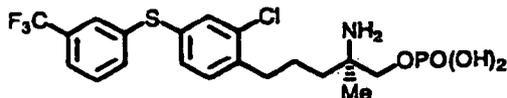
RMN ¹H (DMSO-d₆-dTFA, 400 MHz): δ 1,16 (3H, s), 1,51- 1,71 (4H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,78 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 3,83 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 6,98 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,13 (1H, s a), 7,26 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,27 (1H, s a), 7,35 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,57 (1H, t, J = 7,9 Hz). FABMS (+): 468 [M+H]⁺.

Análisis Elemental: Medido: C 48,28 %, H 4,62 %, N 2,86 %, Calc. para C₁₉H₂₂ClF₃NO₅P. 1/4 H₂O: C 48,32 %, H 4,80 %, N 2,97 %.

Rotación óptica: [α]_D²⁵ +6,62 (c 0,55, DMSO- 1 % TFA)

<Ejemplo 41>

- 10 Monoéster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenil)fenil]-2-metilpentilfosfórico



El compuesto del Ejemplo 29 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 40 para obtener el producto diana en forma de un polvo de color blanco.

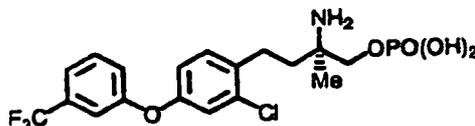
- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆-dTFA, 400 MHz): δ 1,15 (3H, s), 1,49- 1,68 (4H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,76 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 3,81 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 7,9, 2,4 Hz), 7,38 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,53 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,60 (1H, s a), 7,62 (1H, t, J = 7,9 Hz). FABMS (+): 484 [M+H]⁺.

- 20 Análisis Elemental: Medido: C 46,85 %, H 4,35 %, N 2,66 %, Calc. para C₁₉H₂₂ClF₃NO₄PS: C 47,16 %, H 4,58 %, N 2,89 %

Rotación óptica: [α]_D²⁵ +7,27 (c = 0,55, DMSO-TFA al 1 %).

<Ejemplo 42>

- 25 Monoéster del ácido (R)-2-amino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]-2-metilbutilfosfórico



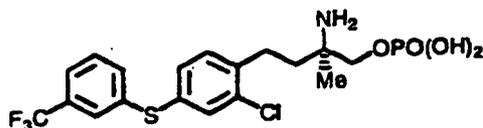
El compuesto del Ejemplo 30 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 40 para obtener el producto diana en forma de un polvo de color blanco.

- 30 RMN ¹H (DMSO-d₆-dTFA, 400 MHz): δ 1,30 (3H, s), 1,70- 1,90 (2H, m), 2,72 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 11,0, 5,5 Hz), 3,94 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 5,5 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 7,9, 2,4 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 7,9, 2,4 Hz), 7,34 (1H, s a), 7,39 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,51 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,62 (1H, d, J = 7,9 Hz). FABMS (+): 454 [M+H]⁺.

- 35 Análisis Elemental: Medido: C 47,83 %, H 4,33 %, N 3,02 %, Calc. para C₁₈H₂₀ClF₃NO₅P. 1/2 H₂O: C 46,72 %, H 4,57 %, N 3,03 %.

<Ejemplo 43>

- 40 Monoéster del ácido (R)-2-amino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenil)fenil]-2-metilbutilfosfórico



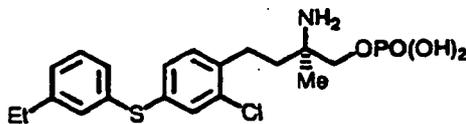
El compuesto del Ejemplo 31 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 40 para obtener el producto diana en forma de un polvo de color blanco.

- 45 RMN ¹H (DMSO-d₆-dTFA, 400 MHz): δ 1,28 (3H, s), 1,70- 1,90 (2H, m), 2,73 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,87 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 3,94 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,46 (1H, s a), 7,50- 7,58 (3H, m). FABMS (+): 470 [M+H]⁺.

- 50 Análisis Elemental: Medido: C 45,32 %, H 4,09 %, N 2,90 %, Calc. para C₁₈H₂₀ClF₃NO₄PS. 1/4 H₂O: C 45,57 %, H 4,36 %, N 2,95 %

<Ejemplo 44> (Referencia)

Monoéster del ácido (R)-2-amino-4-[2-cloro-4-(3-etilfeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico



5

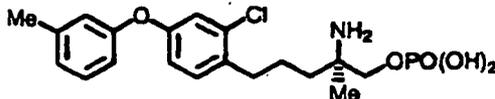
El compuesto del Ejemplo 32 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 40 para obtener el producto diana en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆-dTFA, 400 MHz): δ 1,37 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,28 (3H, s), 1,72-1,85 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,67- 2,72 (2H, m), 3,86 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 3,93 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 7,17- 7,21 (3H, m), 7,25- 7,26 (2H, m), 7,31 (2H, t, J = 7,3 Hz) . IEN EM (+): 430 [M+H]⁺.

Análisis Elemental: Medido: C 52,56 %, H 5,79 %, N 3,21 %, Calc. para C₁₉H₂₀ClNO₄PS. 1/4 H₂O: C 52,53 %, H 5,79 %, N 3,21 %.

15 <Ejemplo 45> (Referencia)

Monoéster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-metilfenoxi)fenil]-2-metilpentilfosfórico



20

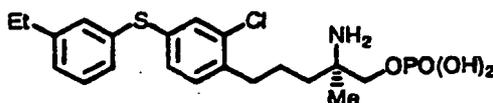
El compuesto del Ejemplo 33 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 40 para obtener el producto diana en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆-dTFA, 400 MHz): δ 1,17 (3H, s), 1,53- 1,71 (4H, m), 2,28 (3H, s), 2,59- 2,69 (2H, m), 3,78- 3,83 (2H, m), 6,80 (1H, dd, J = 7,9, 2,4 Hz), 6,84 (1H, s), 6,92 (1H, dd, J = 7,9, 2,4 Hz), 6,98 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,9 Hz) . HRIEN EM (+): 414,12313 (Calc. para C₁₉H₂₆ClNO₅P 414,12371).

Análisis Elemental: Medido: C 54,87 %, H 5,89 %, N 3,27 %, Calc. para C₁₉H₂₅ClNO₅P: C 55,14 %, H 6,09 %, N 3,38 % . Rotación óptica: [α]_D²⁵+7,93 (c 1,20, DMSO- 1 %TFA) .

30 <Ejemplo 46> (Referencia)

Monoéster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-etilfeniltio)fenil]-2-metilpentilfosfórico



35

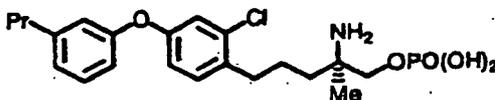
El compuesto del Ejemplo 34 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 40 para obtener el producto diana en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆-dTFA, 400 MHz): δ 1,41 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,16 (3H, s), 1,51- 1,69 (4H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,63- 2,80 (2H, m), 3,78 (1H, dd, J = 11,0 , 4,9 Hz), 3,81 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 7,16- 7,33 (7H, m). IEN EM (+): 444 [M+H]⁺.

Análisis Elemental: Medido: C 53,87 %, H 6,04 %, N 3,11 %, Calc. para C₂₀H₂₇ClNO₄PS: C 54,11 %, H 6,13 %, N 3,16 %.

45 <Ejemplo 47> (Referencia)

Monoéster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-propilfenoxi)fenil]-2-metilpentilfosfórico



50

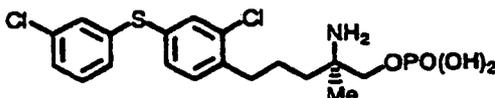
El compuesto del Ejemplo 35 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 40 para obtener el producto diana en forma de un polvo amarillo pálido.

RMN ¹H (DMSO-d₆-dTFA, 400 MHz): δ 0,86 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,17 (3H, s), 1,51- 1,67 (6H, m), 2,53 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,64 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,78 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 3,83 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 6,86 (1H, t, J = 1,8 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,00 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,33 (1H, t, J = 8,6 Hz) . IEN EM (+): 442 [M+H]⁺.

- 5 Análisis Elemental: Medido: C 56,80 %, H 6,40 %, N 3,04 %, Calc. para C₂₁H₂₉ClNO₅P: C 57,08 %, H 6,61 %, N 3,17 %. Rotación óptica: [α]_D²⁵ +8,33 (c 0,90, DMSO-TFA al 1 %).

<Ejemplo 48> (Referencia)

- 10 Monoéster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-clorofeniltio)fenil]-2-metil-pentilfosfórico



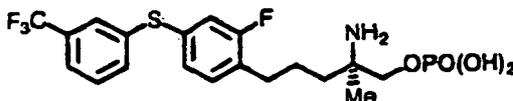
- 15 El compuesto del Ejemplo 36 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 40 para obtener el producto diana en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆-dTFA, 400 MHz): δ 1,17 (3H, s), 1,53- 1,71 (4H, m), 2,68 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,78 (1H, dd, J = 11, 4,9 Hz), 3,83 (1H, dd, J = 11, 4,9 Hz), 7,24 (1H, dt, J = 7,3, 1,8 Hz), 7,28- 7,40 (5H, m), 7,43 (1H, d, J = 1,8 Hz) . IEN EM (+): 450 [M+H]⁺.

- 20 Análisis Elemental: Medido: C 47,64 %, H 4,72 %, N 3,07 %, Calc. para C₁₈H₂₂Cl₂NO₄PS: C 48,01 %, H 4,92 %, N 3,11 %. Rotación óptica: [α]_D²⁵ +8,12 (c 0,55, DMSO-TFA al 1 %).

<Ejemplo 49> (Referencia)

- 25 Monoéster del ácido (R)-2-amino-5-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentilfosfórico



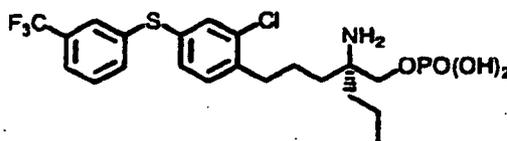
El compuesto del Ejemplo 37 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 40 para obtener el producto diana en forma de un polvo de color blanco.

- 30 RMN ¹H (DMSO-d₆-dTFA, 400 MHz): δ 1,16 (3H, s), 1,54- 1,66 (4H, m), 2,60 (2H, s a), 3,77 (1H, dd, J = 11, 4,9 Hz), 3,82 (1H, dd, J = 11, 4,9 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 9,8, 1,8 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,527,66 (4H, m) . IEN EM (+): 468 [M+H]⁺.

Análisis Elemental: Medido: C 48,00 %, H 4,59 %, N 2,88 %, Calc. para C₁₉H₂₂F₄NO₄PS. 1/2H₂O: C 47,90 %, H 4,87 %, N 2,94 %.

- 35 <Ejemplo 50>

- Monoéster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-propilpentilfosfórico



- 40 El compuesto del Ejemplo 38 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 40 para obtener el producto diana en forma de un polvo de color blanco.

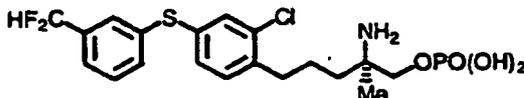
RMN ¹H (DMSO-d₆-dTFA, 400 MHz): 0,84 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,21 (2H, c, J = 7,4 Hz), 1,42-1,62 (6H, m), 2,64- 2,71 (2H, m), 3,81 (2H, d, J = 4,9 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,48 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,53 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,54- 7,66 (3H, m) . FABMS (+): 512 [M+H]⁺.

Análisis Elemental: Medido: C 47,89 %, H 4,94 %, N 2,65, Calc. para C₂₁H₂₆ClF₃NO₄PS.H₂O: C 47,65 %, H 5,33 %, N 2,65 %.

- 50

<Ejemplo 51> (Referencia)

Monoéster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-difluorometilfenil)fenil]-2-metilpentilfosfórico



5

El compuesto del Ejemplo 39 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 40 para obtener el producto diana en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆- dTFA, 400 MHz): δ 1,16 (3H, s), 1,50- 1,71 (4H, m), 2,62-2,73 (2H, m), 3,78 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 3,83 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 56, 1,8 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,39 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,43- 7,56 (4H, m). IEN EM (+): 466 [M+H]⁺.

10

Análisis Elemental: Medido: C 48,51 %, H 4,79 %, N 2,93 %, Calc. para C₁₉H₂₃ClF₂NO₄PS. 1/5H₂O: C 48,51 %, H 5,02 %, N 2,98 %.

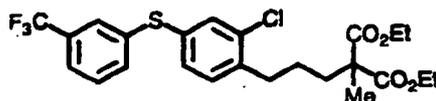
Rotación óptica: [α]_D²⁵+5,32 (c0,50, DMSO-TFA al 1 %).

15 Los Ejemplos 52 a 58 son ejemplos de preparación.

<Ejemplo 52>

2-{3-[2-Cloro-4-(3-trifluorometilfenil)fenil]propil}-2-metilmalonato de dietilo

20



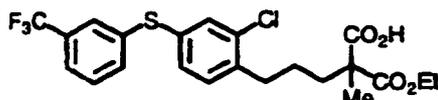
Se hicieron reaccionar 2-cloro-1-(3-yodopropil)-4-(3-trifluorometilfenil)benzeno y 2-metilmalonato de dietilo de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 152 del documento WO 04026817 para obtener el producto diana en forma de un aceite incoloro.

25

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,25 (6H, t, J = 7,4 Hz), 1,40 (3H, s), 1,51- 1,63 (2H, m), 1,90- 1,97 (2H, m), 2,73 (2H, t, J = 7,9 Hz), 4,17 (4H, c, J = 7,4 Hz), 7,17- 7,23 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,39- 7,44 (2H, m), 7,45- 7,50 (1H, m), 7,55 (1H, s). EIEM (+): 502 [M]⁺.

30 <Ejemplo 53>

Ácido (±)-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenil)fenil]-2-etoxi-carbonil-2-metilpentanoico



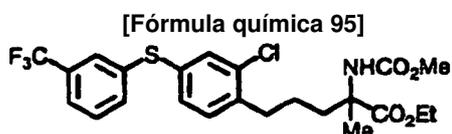
A una solución del compuesto del ejemplo Ejemplo 52 (16,8 g) en etanol (167 ml) se le añadió hidróxido potásico (2,40 g) y la solución resultante se agitó a 50 °C durante 24 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, se neutralizó con ácido clorhídrico 2 mol/l y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el producto diana (11,2 g) en forma de un aceite incoloro.

40

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,26 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,47 (3H, s), 1,55- 1,66 (2H, m), 1,87- 2,06 (2H, m), 2,73 (2H, t, J = 7,9 Hz), 4,22 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,39- 7,44 (2H, m), 7,45- 7,50 (1H, m), 7,54 (1H, s). IEN EM (+): 475 [M+H]⁺.

45 <Ejemplo 54>

(±)-5-[2-Cloro-4-(3-trifluorometilfenil)fenil]-2-metoxi-carbonil-amino-2-metilpentanoato de etilo



50

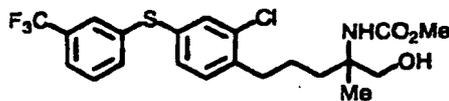
A una solución del compuesto del ejemplo Ejemplo 53 (15,8 g) en benceno (166 ml) se le añadieron difenilfosforilazida (7,86 ml) y trietilamina (6,01 ml), y la solución resultante se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La temperatura de la solución de reacción se devolvió a temperatura ambiente y se le añadió gota a gota metanol (20 ml) durante 20 minutos. La solución resultante se calentó a reflujo durante 30 minutos y después se añadió metóxido

sódico (3,58 g) a la mezcla de reacción. La solución resultante se calentó a reflujo durante 1,5 horas. A la solución de reacción se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1) para obtener el producto diana (15,6 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,25 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,32-1,47 (1H, m), 1,52-1,67 (1H, m), 1,57 (3H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 2,20-2,37 (1H, m), 2,62-2,76 (2H, m), 3,64 (3H, s), 4,15-4,25 (2H, m), 5,62 (1H, s a), 7,16 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,40-7,44 (2H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 7,55 (1H, s). IEN EM (+): 504 [M+H]⁺.

15 <Ejemplo 55>

(±)-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metoxi-carbonilamino-2-metilpentan-1-ol

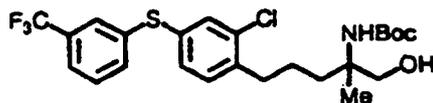


A una solución del compuesto del ejemplo Ejemplo 54 (15,6 g) en THF (249 ml) se le añadió en refrigeración con hielo borohidruro de litio (3,75 g) y después se añadió gota a gota etanol (16,6 ml). Después, la solución resultante se agitó durante 1 hora en refrigeración con hielo. A la solución de reacción se le añadió ácido cítrico acuoso al 10 %, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el producto diana (12,9 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,18 (3H, s), 1,54-1,74 (3H, m), 1,78-1,89 (1H, m), 2,73 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,63 (3H, s), 3,56-3,70 (2H, m), 4,23 (1H, s a), 7,17-7,22 (2H, m), 7,38-7,50 (4H, m), 7,54 (1H, s). IEN EM (+): 462 [M+H]⁺.

30 <Ejemplo 56>

(±)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenil-tio)fenil]-2-metilpentan-1-ol



A una solución del compuesto del ejemplo Ejemplo 55 (12,9 g) en THF (60 ml) y metanol (120 ml) se le añadió en refrigeración con hielo solución acuosa 5 mol/l de hidróxido potásico (60 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 86 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El extracto se concentró, el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (279 ml) y la solución resultante se cargó con di-terc-butoxidicarbonato (9,13 g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se le añadió agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener el producto diana (13,0 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,14 (3H, s), 1,42 (9H, s), 1,53-1,74 (3H, m), 1,79-1,92 (1H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,58-3,69 (2H, m), 4,05 (1H, s a), 4,57 (1H, s a), 7,20-7,22 (2H, m), 7,38-7,50 (4H, m), 7,54 (1H, s). IEN EM (+): 504 [M+H]⁺.

50 <Ejemplos 57 y 58>

(±)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenil-tio)fenil]-2-metilpentan-1-ol y (-)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenil-tio)fenil]-2-metilpentan-1-ol

El compuesto del Ejemplo 56 se sometió a resolución óptica usando cromatografía líquida de alto rendimiento (CHIRALCEL OJ-H, hexano:isopropanol:dietilamina = 98:2:0,1 (v/v), longitud de onda de medición: UV 278 nm,

caudal: 1,0 ml/min). De la porción de pre-elución, se obtuvo un aceite incoloro que tenía $[\alpha]_D^{25} +15,08$ (c 0,63, CHCl_3) (Ejemplo 57), y de la porción post-elución, se obtuvo un aceite incoloro con $[\alpha]_D^{26} - 13,91$ (c 0,63, CHCl_3) (Ejemplo 58).

5 <Ejemplo 59>

Monoéster del ácido (+)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]-2-metilpentilfosfórico

10 El compuesto del Ejemplo 57 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 16 y después el compuesto resultante se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 28 para obtener un fosfato, que después se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 40 para obtener el producto diana en forma de un polvo de color blanco.

FABMS (+): 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} +8,86$ (c 1,00, DMSO-TFA al 1 %)

15 Después, se mostrarán resultados que apoyan la utilidad del compuesto de la presente invención mediante un ejemplo experimental.

<Ejemplo Experimental 1> Ensayo de un compuesto objeto, inducido por movilización de calcio intracelular, contra células que expresan receptores de S1P (esfingosina-1-fosfato) humana

20 Células CHO-K1 que expresan receptores de S1P humana (células CHO-K1 que expresan receptores de hS1P₁, células CHO-K1 que expresan receptores de hS1P₃ y células CHO-K1 que expresan receptores de hS1P₄) se conservaron en medio F-12 de Ham que contenía suero bovino fetal al 10 % y Geneticina 400 mg/ml. En una placa de cultivo negra, de fondo transparente (BD Falcon), con 96 pocillos, se sembraron 7×10^4 células/pocillo de las
 25 células CHO-K1 que expresaban los receptores de hS1P₁ y hS1P₃. Las células se incubaron durante una noche a 37 °C con CO₂ al 5 %. El medio que se encontraba en los pocillos se retiró por succión. Se añadió un tampón de carga incluido en un reactivo Fluo 3 del Kit Calcium (Dojindo Laboratories) como un indicador fluorescente de unión a Ca²⁺. Las células se incubaron durante 80 minutos a 37 °C con CO₂ al 5 %. Después de la incubación, los pocillos se lavaron con PBS. Se añadió un tampón de registro incluido en un reactivo Fluo 3 del Kit Calcium, y las células se
 30 incubaron durante 20 minutos a 37 °C con CO₂ al 5 %. Usando un espectrofluorómetro de microplaca (FLEX Station, Molecular Devices), se midió la intensidad de fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 485 nm y a una longitud de onda de detección de 525 nm. La S1P y el compuesto objeto del ensayo se prepararon en medio de tal manera que la concentración fuese 10 veces la de la concentración final (concentración final de DMSO final 0,1 %). La solución se añadió 18 segundos después de haber comenzado la medición de fluorescencia, y después la
 35 intensidad de fluorescencia se midió de manera continuada cada 1,5 segundos hasta 100 segundos después de la adición. Se calculó un valor (aumento de fluorescencia) obtenido restando la intensidad de fluorescencia mínima de la intensidad de fluorescencia máxima a partir de los datos de medición. Tomando la diferencia entre el aumento de fluorescencia cuando se añadió el disolvente y el aumento de fluorescencia cuando se dejó que la S1P actuase a 10⁶ M como 100 %, se calculó la proporción de aumento de fluorescencia (%) del compuesto objeto. Tomando este
 40 valor como la actividad inducida por movilización de calcio intracelular del compuesto objeto, se determinó el valor de CE₅₀ usando el programa informático PRISM (GraphPad). En la Tabla 1, 10 nmol/l > valor de CE₅₀ > 1 nmol/l se indica con +, y 1 nmol/l > valor de CE₅₀ se indica con ++.

[Tabla 1]

45

Ejemplo Nº	S1P1	S1P3	S1P4
40	++	>10 µmol/l	+
41	++	>10 µmol/l	+
42	++	>10 µmol/l	+
43	++	>10 µmol/l	+
44	++	>10 µmol/l	+
45	++	>10 µmol/l	+
46	++	>10 µmol/l	+
47	++	>10 µmol/l	+
48	+	>10 µmol/l	++
49	++	>10 µmol/l	+
50	++	>10 µmol/l	+
51	+	>10 µmol/l	+

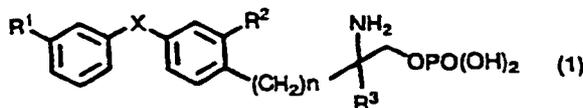
A partir de los resultados anteriores, se determinó que el compuesto de la presente invención tenía escasa actividad sobre el receptor S1P₃ humano, y una fuerte actividad sobre los receptores S1P₁ y S1P₄.

Aplicabilidad industrial

5 La presente invención ha conducido al descubrimiento de que un nuevo derivado de aminofosfato y su sal de
adición, tienen una excelente acción moduladora de los receptores de S1P. Un compuesto que tiene dicha acción
moduladora de los receptores de S1P es eficaz como un agente para el tratamiento y para la prevención de
arterioesclerosis, arterioesclerosis obliterante, tromboangeítis obliterante, fibrosis renal, fibrosis hepática, asma
10 bronquial crónica, hamartangiomiomatosis pulmonar difusa, síndrome de distrés respiratorio en adultos (SDRA),
enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonitis, neumonía intersticial idiopática, cáncer pulmonar,
neumonía por hipersensibilidad, enfermedad de Buerger, neuropatía diabética, enfermedad arterial periférica,
septicemia, angiitis, nefritis, neumonía, infarto cerebral, infarto de miocardio, estado edematoso, varices, disección
de aneurisma aórtico, angina de pecho, DIC, pleuritis, fallo cardíaco congestivo, fallo orgánico múltiple, escaras,
quemaduras, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y similares. Además, un compuesto que tiene dicha acción
15 moduladora de los receptores de S1P es eficaz como un agente para el tratamiento y para la prevención del rechazo
de trasplantes de corazón, rechazo de trasplantes de riñón, rechazo de trasplantes de piel, rechazo de trasplantes
de hígado y rechazo de trasplantes de médula ósea y también es eficaz como un agente para el tratamiento y para
la prevención de artritis reumatoide, nefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Hashimoto,
esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes mellitus, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica,
20 dermatitis de contacto alérgica y similares.

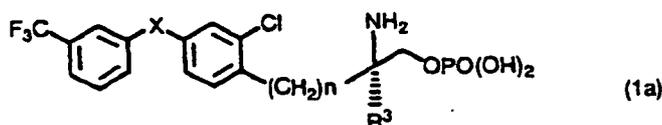
REIVINDICACIONES

1. Un derivado de aminofosfato representado por la fórmula general (1)



5 [en la que R¹ representa un grupo trifluorometilo, R² representa un átomo de cloro, R³ representa un grupo alquilo de cadena lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y n indica 2 o 3], o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 2. El derivado de aminofosfato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula general (1) se representa por la fórmula general (1a)



15 [en la que R³, X y n son como se han descrito en la reivindicación 1, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. El derivado de aminofosfato de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que en las fórmulas generales (1) o (1a), R³ es un grupo metilo o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo.

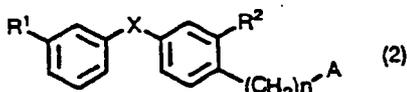
20 4. El derivado de aminofosfato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula general (1) es:

- 25 1) monoéster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]-2-r metilpentilfosfórico,
 2) monoéster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentilfosfórico,
 3) monoéster del ácido (R)-2-amino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]-2-metilbutilfosfórico,
 4) monoéster del ácido (R)-2-amino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico,
 5) monoéster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-propilpentilfosfórico o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo.

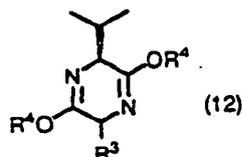
30 5. El derivado de aminofosfato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto

- monoéster del ácido (+)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]-2-metilpentilfosfórico o
 monoéster del ácido (+)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentilfosfórico.

35 6. El derivado de aminofosfato de acuerdo con la reivindicación 1, que puede obtenerse mediante una etapa de permitir que un compuesto representado por la fórmula general (2)



[en la que R¹ representa un grupo trifluorometilo, R² representa un átomo de cloro, A representa un átomo de halógeno, X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y n indica 2 o 3] y un compuesto representado por la fórmula general (12)



40 [en la que R³ representa un grupo alquilo de cadena lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y R⁴ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono] reaccione en presencia de una base, una etapa de someter el producto resultante a descomposición por ácido, proteger un átomo de nitrógeno con un grupo t-butoxicarbonilo y después reducir el producto, una etapa de hacer reaccionar el producto de reacción con un compuesto representado
 45 por la fórmula general (10)

P(OR⁶)₃

(10)

- 5 [en la que R⁶ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo bencilo] y una etapa de someter el producto resultante, obtenido mediante las etapas anteriores a descomposición por ácido o un tratamiento de halosilano, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo.
7. Un modulador de receptores de S1P que, como principio activo, comprende el derivado de aminofosfato, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 10 8. Un compuesto farmacéutico que, como principio activo, comprende el derivado de aminofosfato, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 15 9. Uso del derivado de aminofosfato, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la fabricación de un modulador de receptores de S1P.
- 20 10. El derivado de aminofosfato, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso como un modulador de receptores de S1P.
- 25 11. Uso del derivado de aminofosfato, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en arterioesclerosis, arterioesclerosis obliterante, tromboangeítis obliterante, fibrosis renal, fibrosis hepática, asma bronquial crónica, hamartoangiomiomatosis pulmonar difusa, síndrome de distrés respiratorio en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, neumonía intersticial idiopática, cáncer pulmonar, neumonía por hipersensibilidad, enfermedad de Buerger, neuropatía diabética, enfermedad arterial periférica, septicemia, angiitis, nefritis, neumonía, infarto cerebral, infarto de miocardio, estado edematoso, varices, disección de aneurisma aórtico, angina de pecho, DIC, pleuritis, fallo cardíaco congestivo, fallo orgánico múltiple, escaras, quemaduras, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, nefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes mellitus, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica, rechazo de trasplante de corazón, rechazo de trasplante de riñón, rechazo de injertos de piel, rechazo de trasplante de hígado y rechazo de trasplante de médula ósea.
- 30 12. El derivado de aminofosfato, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en arterioesclerosis, arterioesclerosis obliterante, tromboangeítis obliterante, fibrosis renal, fibrosis hepática, asma bronquial crónica, hamartoangiomiomatosis pulmonar difusa, síndrome de distrés respiratorio en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, neumonía intersticial idiopática, cáncer pulmonar, hipersensibilidad por neumonía, enfermedad de Buerger, neuropatía diabética, enfermedad arterial periférica, septicemia, angiitis, nefritis, neumonía, infarto cerebral, infarto de miocardio, estado edematoso, varices, disección de aneurisma aórtico, angina de pecho, DIC, pleuritis, fallo cardíaco congestivo, fallo orgánico múltiple, escaras, quemaduras, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, nefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes mellitus, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica, rechazo de trasplante de corazón, rechazo de trasplante de riñón, rechazo de injertos de piel, rechazo de trasplante de hígado y rechazo de trasplante de médula ósea.
- 35 40