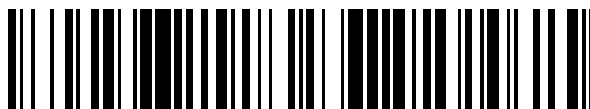


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 466 695**

51 Int. Cl.:

C07C 271/16	(2006.01) C07F 9/09	(2006.01)
C07F 9/653	(2006.01) A01N 47/10	(2006.01)
C07C 205/26	(2006.01) A61K 31/135	(2006.01)
C07C 205/50	(2006.01) A61K 31/27	(2006.01)
C07C 217/52	(2006.01) A61P 11/06	(2006.01)
C07C 217/60	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
C07C 229/32	(2006.01) A61P 17/06	(2006.01)
C07D 263/38	(2006.01) A61P 19/02	(2006.01)
C07C 215/10	(2006.01)	
C07C 215/08	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2009 E 09823936 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014 EP 2364088**

54 Título: **Análogos de esfingosina 1-fosfato de arilo bicíclico**

30 Prioridad:

30.10.2008 US 109718 P

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

11.06.2014

73 Titular/es:

**BIOGEN IDEC MA INC. (100.0%)
14 Cambridge Center
Cambridge, Massachusetts 02142, US**

72 Inventor/es:

**GUCKIAN, KEVIN M.;
CALDWELL, RICHARD D.;
KUMARAVEL, GNANASAMBANDAM;
LEE, WEN-CHERNG;
LIN, EDWARD YIN-SHIANG;
LIU, XIAOGAO;
MA, BIN;
SCOTT, DANIEL M.;
SHI, ZHAN;
ZHENG, GUO ZHU;
TAVERAS, ARTHUR G. y
THOMAS, JERMAINE**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 466 695 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

Análogos de esfingosina 1-fosfato de arilo bicíclico

5 **Antecedentes**

[0001] La esfingosina 1-fosfato (S1P) es un mediador de lisofosfolípidos que provoca una variedad de respuestas celulares por estimulación de cinco miembros de la familia de receptores del gen de diferenciación de células endoteliales (EDG). Los receptores de EDG son los receptores acoplados a la proteína G (GPCR) y en la estimulación propagan señales del segundo mensajero mediante la activación de subunidades de la proteína G alfa (G_α) heterotrimérica y dímeros de beta-gamma ($G_{\beta\gamma}$). Por último lugar, esta señalización accionada por S1P produce supervivencia celular, elevada migración celular y, frecuentemente, mitogénesis. El reciente desarrollo de agonistas dirigidos a receptores de S1P ha proporcionado entendimiento en lo referente a la función de este sistema de señalización en la homeostasis fisiológica. Por ejemplo, el inmunomodulador, FTY720 (2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol), que tras la fosforilación, es un agonista en 4 de los 5 receptores de S1P, reveló que potenciar el tono de S1P influye en el tráfico de linfocitos. Además, los antagonistas del receptor tipo 1 de S1P ($S1P_1$) producen fuga del endotelio capilar del pulmón, que sugiere que S1P puede participar en el mantenimiento de la integridad de la barrera endotelial en algunos lechos de tejido.

[0002] Se ha demostrado que S1P induce muchos procesos celulares, que incluyen aquellos que producen agregación de plaquetas, proliferación celular, morfología celular, invasión de células tumorales, quimiotaxia de células endoteliales y angiogénesis. Por estos motivos, los receptores de S1P son buenas dianas para aplicaciones terapéuticas tales como cicatrización e inhibición del crecimiento tumoral.

[0003] La esfingosina-1-fosfato señala células en parte mediante un conjunto de receptores acoplados a la proteína G llamados $S1P_1$, $S1P_2$, $S1P_3$, $S1P_4$ y $S1P_5$ (antiguamente EDG1, EDG5, EDG3, EDG6 y EDG8). Los receptores de EDG son receptores acoplados a la proteína G (GPCR) y en la estimulación propagan las señales del segundo mensajero mediante la activación de la proteína G alfa (G_α) heterotrimérica y dímeros de beta-gamma ($G_{\beta\gamma}$). Estos receptores comparten el 50-55 % de identidad de secuencias de aminoácidos y se agrupan con otros tres receptores (LPA_1 , LPA_2 y LPA_3 (antiguamente EDG2, EDG4 y EDG7)) para el ácido lisofosfatídico estructuralmente relacionado (LPA).

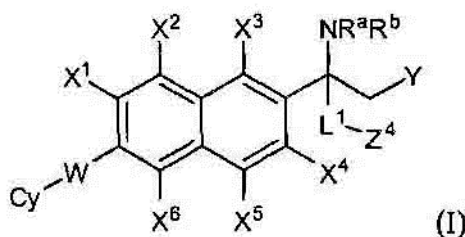
[0004] Se induce un desplazamiento conformacional en el receptor acoplado a la proteína G (GPCR) cuando el ligando se une a ese receptor, haciendo que GDP sea sustituido por GTP en la subunidad α de las proteínas G asociadas y posterior liberación de las proteínas G en el citoplasma. Entonces, la subunidad α se disocia de la subunidad $\beta\gamma$ y cada subunidad puede entonces asociarse a proteínas efectoras, que activan segundos mensajeros que conducen a una respuesta celular. Eventualmente, la GTP en las proteínas G se hidroliza a GDP y las subunidades de las proteínas G se reasocian entre sí y luego con el receptor. La amplificación desempeña una función importante en la ruta de GPCR general. La unión de un ligando a un receptor conduce a la activación de muchas proteínas G, cada una que las cuales puede asociarse con muchas proteínas efectoras que conducen a una respuesta celular amplificada.

[0005] Los receptores de S1P hacen de buenas dianas para los fármacos debido a que los receptores individuales son tanto específicos para tejido como para respuesta. La especificidad por tejido de los receptores de S1P se desea debido a que el desarrollo de un agonista o antagonista selectivo para un receptor localiza la respuesta celular a tejidos que contienen ese receptor, limitando los efectos secundarios no deseados. La especificidad de respuesta de los receptores de S1P también es de importancia debido a que permite el desarrollo de agonistas o antagonistas que inician o suprimen ciertas respuestas celulares sin afectar otras respuestas. Por ejemplo, la especificidad de respuesta de los receptores de S1P podría permitir que un mimético de S1P iniciara la agregación de plaquetas sin afectar la morfología celular.

[0006] La esfingosina-1-fosfato se forma como un metabolito de esfingosina en su reacción con esfingosina cinasa y se almacena en abundancia en los agregados de plaquetas en los que existen altos niveles de esfingosina cinasa y está faltando esfingosina liasa. La S1P es liberada durante la agregación de plaquetas, se acumula en suero y también se encuentra en ascitis maligno. La biodegradación reversible de S1P avanza lo más probablemente mediante hidrólisis por ectofosfohidrolasas, específicamente las fosfohidrolasas de esfingosina 1-fosfato. La degradación irreversible de S1P está catalizada por S1P liasa dando etanolamina fosfato y hexadecenal.

[0007] Una clase de compuestos agonistas de S1P se describe en el documento PCT/US2008/073378

5 **[0008]** Actualmente existe la necesidad de agentes novedosos, potentes y selectivos que sean agonistas del receptor de S1P que tiene potencia, selectividad y biodisponibilidad oral potenciada. Además, hay una necesidad en la materia de identificación de, además de la síntesis y uso de, tales compuestos. La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I):



[0010] Y puede ser -OR^f, -(CR^fR^g)OR^f, -(CR^fR^g)₂OR^f; -O-P(O)(OR^f)OR^g, -OC(O)R^c, -C(O)OR^c, -(CR^fR^g)-P(O)(OR^f)OR^g, -(C(OH)R^f)-P(O)(OR^f)OR^g, -S-P(O)(OR^f)OR^g, tetrazol, -SO₂NHR^f, -SO₃, -CONHR^f, -Si(OH)₂ o -B(OH)₂.

[0011] W puede ser -CR^fR^g-, -NR^f-, -O-, -S-, -SO- o -SO₂-.

[0012] Cy puede ser cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo o heteroarilo. Cy puede estar opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitrilo, ciano, -NR⁹, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, heterociclalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenalcoxi, heterociclilalcoxi, ariloxi, arilalcoxi, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilalco, cicloalquenalco, heterociclilalco, arilalco, heteroarilalco, toalquilo, alqueno, alquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo y heteroarilo.

[0013] L^1 puede ser $-CH_2-$, $-CHF-$ o $-CF_2-$.

[0014] Z⁴ puede ser hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o -OR^f.

[0015] Z⁴ puede ser -CH₂- unido al átomo de carbono al que Y está unido.

[0016] L¹, Z⁴, Y, y los átomos a los que están unidos, pueden formar un grupo cicloalquilo de 4-7 miembros o un grupo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O y N.

[0017] R^a es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, alquínilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en el que cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -NO₂, alquilo, -OCF₃, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoácido, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo y dialquilaminosulfonilo.

[0018] R^b es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquínilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en el que cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -NO₂, alquilo, -OCF₃, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoácido, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo y dialquilaminosulfonilo.

[0019] R^b y Z^4 pueden tomarse juntos para formar $-C(O)O-$ o $=C(R^f)O-$.

[0020] R^c es alquilo, arilo, trifluorometilo, metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, p-tolilsulfonilo, o un grupo seleccionado tal que $-OCOR^c$ sea un grupo saliente.

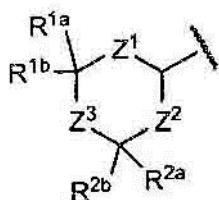
5 [0021] Cada R^f es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en el que cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OH$, $-NO_2$, alquilo, $-OCF_3$, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo y
10 dialquilaminosulfonilo.

[0022] Cada R^g es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en el que cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados
15 del grupo que consiste en halógeno, oxo, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OH$, $-NO_2$, alquilo, $-OCF_3$, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo y dialquilaminosulfonilo.

[0023] El compuesto puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco.

20 [0024] En algunos casos, W es $-O-$. R^a y R^b pueden ser, independientemente, cada uno H o alquilo. Y puede ser $-OR^f$. En algunas circunstancias, Y es $-OH$ o $-O-P(O)(OR^f)OR^g$. X^6 puede ser H , halógeno, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo.

25 [0025] Cy pueden tener la fórmula:



30 en la que Z^1 es un enlace, $-[C(R^dR^e)]_x-$, $-CR^d=CR^e-$, $-O-$, $-NR^f-$; Z^2 es un enlace, $-[C(R^dR^e)]_y-$, $-CR^d=CR^e-$, $-O-$, $-NR^f-$; Z^3 es un enlace, $-[C(R^dR^e)]_z-$, $-CR^d=CR^e-$, $-O-$, $-NR^f-$; y cada uno de x , y y z es, independientemente, 1 a 3.

[0026] Cada R^d puede ser, independientemente, H , halógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alcoxi, cicloalquilo, $-C(O)NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^fC(O)R^g$ o $-SO_2NR^fR^g$.

35 [0027] Cada R^e puede ser, independientemente, H , halógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alcoxi, cicloalquilo, $-C(O)NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^fC(O)R^g$ o $-SO_2NR^fR^g$.

[0028] R^{1a} y R^{1b} pueden ser, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, $-NR^fR^g$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterocicilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenilalcoxi, heterocicilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilacilo, cicloalquenilacilo, heterocicilacilo, arilacilo, heteroarilacilo, tioalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. En algunas circunstancias, R^{1a} y R^{1b} , cuando se toman conjuntamente, son alquilenos C_2-C_5 opcionalmente terminado con o interrumpido con 1 ó 2 átomos de oxígeno, o alquenileno C_2-C_5 opcionalmente terminado con o interrumpido con 1 ó 2 átomos de oxígeno, formando así un
45 sistema de anillo bicíclico.

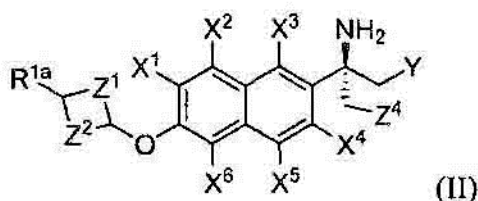
[0029] R^{2a} y R^{2b} pueden ser, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, $-NR^fR^g$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterocicilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenilalcoxi, heterocicilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilacilo, cicloalquenilacilo, heterocicilacilo, arilacilo, heteroarilacilo, tioalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. En algunas circunstancias, R^{1a} y R^{2a} , cuando se toman conjuntamente, son alquilenos C_1-C_5 opcionalmente terminado con o interrumpido con 1 ó 2 átomos de oxígeno, o
50

alquenileno C₂-C₅ opcionalmente terminado con o interrumpido con 1 ó 2 átomos de oxígeno, formando así una estructura de anillo bicíclico.

[0030] R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} y R^{2b} pueden estar cada uno, independientemente, sustituido con 0-5 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, -NR^fR^g o -CO₂R^f.

En algunos casos, R^{1a} y R^{2a} son ambos hidrógeno. Z¹ puede ser -CH₂CH₂-. Z² puede ser -CH₂-. Z³ puede ser un enlace. R^{1b} puede ser flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, 1,1-difluoroetilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, 1,1-dimetilpropilo, neopentilo, ciclopentilo, n-hexilo, ciclohexilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, t-butoxi, n-pentiloxi, i-pentiloxi, 1,1-dimetilpropoxi, neopentiloxi, ciclopentiloxi, n-hexiloxi o ciclohexiloxi.

[0031] En el presente documento también se desvela un compuesto de fórmula (II):



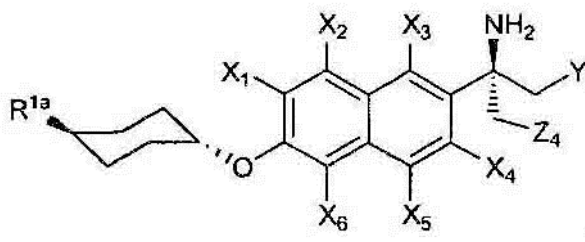
[0032] En la fórmula (II), cada uno de X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, Y y Z⁴ es como se ha definido anteriormente para la fórmula (I). R^{1a} puede ser hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, -NR^fR^g, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclicilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenilalcoxi, heterociclicilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilalco, cicloalquenilalco, heterociclicilalco, arilalco, heteroarilalco, tioalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclico, arilo o heteroarilo.

[0033] En la fórmula (II), Z¹ es un enlace, -[C(R^dR^e)]_x- o -CR^d=CR^e-; Z² es un enlace, -[C(R^dR^e)]_y- o -CR^d=CR^e-; y cada uno de x e y es independientemente 1 a 3. Cada R^d es, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alcoxi o cicloalquilo. Cada R^e es, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alcoxi o cicloalquilo. El compuesto de fórmula (II) puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco.

[0034] En la fórmula (II), Y puede ser -OR^f. En algunas circunstancias, Y puede ser -OH o -O-P(O)(OR^f)OR^g. X⁶ puede ser H, halógeno, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo. Z¹ puede ser -CH₂CH₂-. Z² puede ser -CH₂CH₂-. R^{1a} puede ser hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, arilalcoxi o arilo.

[0035] En algunos casos, Y es -OH o -OP(O)(OH)₂; Z⁴ es H o -OH; X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ son cada uno H; y X⁶ es H, halógeno, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo. Z¹ puede ser -(CH₂)_x- y Z² puede ser -(CH₂)_y-. R^{1a} puede ser alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo o arilalcoxi.

[0036] En algunas circunstancias, el compuesto de fórmula (II) tiene la fórmula:



es decir, si R^{1a} y el átomo de oxígeno unidos al anillo de ciclohexilo anillo están en la orientación *trans* entre sí.

[0037] En el presente documento también se desvela un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

(R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; 2-amino-2-(6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol; ácido (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propano-1-fosfórico; dihidrogenofosfato de (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propilo; dihidrogenofosfato de (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propilo; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propilo; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-(4-(pentan-3-iloxi)fenil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-(4-isopropoxifenil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-(4-metoxifenil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-fenilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-fenilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-[*trans*-4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(4-pentilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(4-propilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-metilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(4,4-dimetilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol; 2-amino-2-[6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propano-1,3-diol; 2-amino-2-[6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)-5-yodo-naftalen-2-il]-propano-1,3-diol; 2-amino-2-[6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propano-1,3-diol; 2-amino-2-[6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-yodo-naftalen-2-il]-propano-1,3-diol; 2-amino-2-(6-*trans*-[3-(benciloximetil)ciclobutoxi])naftalen-2-il]propano-1,3-diol; 2-amino-2-(6-*cis*-[3-(benciloximetil)ciclobutoxi])naftalen-2-il]propano-1,3-diol; 2-amino-2-[6-(3-*trans*-benciloximetilciclobutoxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il]propano-1,3-diol; 2-amino-2-[6-(3-*cis*-benciloximetilciclobutoxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il]propano-1,3-diol; (R)-2-amino-2-[6-(3-*trans*-benciloximetilciclobutoxi)naftalen-2-il]propan-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(3-*cis*-benciloximetilciclobutoxi)-5-trifluorometilnaftalen-2-il]propan-1-ol; dihidrogenofosfato de 2-amino-2-[6-(3-*cis*-benciloximetilciclobutoxi)naftalen-2-il]-3-hidroxipropilo; (R)-2-amino-2-[6-[*trans*-4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexiloxi]naftalen-2-il]-propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-metoxinaftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilnaftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(decahidro-naftalen-2-iloxi)-naftalen-2-il]propan-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(bencilciclohexil-4-iloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(4-isopropil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(4-sec-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(*cis*-4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propan-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(*trans*-4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propan-1-ol; éster mono-{(R)-2-amino-2-[6-(4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propílico} de ácido fosfórico; 2-amino-2-[5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propano-1,3-diol; (R)-2-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-2-metilamino-propan-1-ol; éster mono-{(R)-2-amino-2-[6-(4-(1,1-dimetilpropil)-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propílico} de ácido fosfórico; éster mono-{(R)-2-amino-2-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propílico} de ácido fosfórico; (S)-2-amino-2-[6-(4-*trans*-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propan-1-ol; (S)-4-[6-(4-*cis*-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona; (S)-4-[6-(4-*cis*-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona; (R)-4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona; (R)-2-amino-2-(6-(4-*terc*-butilciclohexil)metil)naftalen-2-il]propan-1-ol; 3-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)oxetan-3-amina; 3-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)oxetan-3-amina; (R)-2-amino-2-(6-(3-(benciloxi)feniltio)naftalen-2-il)propan-1-ol; dihidrogenofosfato de (R)-2-amino-2-(6-(3-(benciloxi)feniltio)naftalen-2-il)propilo; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-ciclohexilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-ciclohexilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol; dihidrogenofosfato de (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-ciclohexilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propilo; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-isopropilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol; dihidrogenofosfato de (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propilo; (R)-2-amino-2-(6-(3-(trifluorometil)fenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(3-clorofenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(4-clorofenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(3-bromofenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(4-etilfenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(3-isopropilfenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-

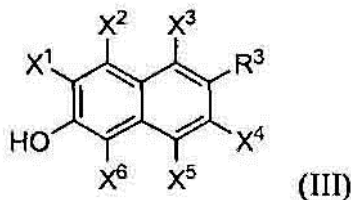
amino-2-(6-(4-isobutilfenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(4-*terc*-butilfenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*p*-toliloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(4-(trifluorometil)fenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(2-etilfenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(3,4-difluorofenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(3,4-dimetilfenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(3,5-difluorofenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(3,5-dimetilfenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(4-isopropoxi-fenoxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol; 2-amino-2-(6-(3-(trifluorometil)fenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol; 2-amino-2-(6-(3-(benciloxi)fenil)naftalen-2-il)propano-1,3-diol; dihidrogenofosfato de 2-amino-2-(6-(3-(benciloxi)fenil)naftalen-2-il)-3-hidroxipropilo; 2-amino-2-(6-(3-(benciloxi)fenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol; dihidrogenofosfato de 2-amino-2-(6-(3-(benciloxi)fenoxi)naftalen-2-il)-3-hidroxipropilo; 2-amino-2-(6-(3-(pentiloxi)fenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol; 2-amino-2-(6-(3-feneto-xifenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol; 2-amino-2-(6-(3-(isopentiloxi)fenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol; 2-amino-2-(6-(3-(ciclohexilmetoxi)fenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol; 2-amino-2-(6-(3-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol; ácido 4-amino-4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)pentanoico; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-ciclopropilnaftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-metilnaftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-vinilnaftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(pirimidin-5-il)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(4-etoxifenil)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-fenilnaftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(3-clorofenil)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(4-clorofenil)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-cloronaftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(5-bromo-6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5,7,8-tricloronaftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-fluoronaftalen-2-il)propan-1-ol; 2-amino-2-(6-(4-fenoxifenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol; 2-amino-2-(6-(4-(benciloxi)fenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol; 2-amino-2-(6-(4-(pentiloxi)fenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol; enantiómero 1 de dihidrogenofosfato de 2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-3-hidroxipropilo; enantiómero 2 de dihidrogenofosfato de 2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-3-hidroxipropilo;

(R)-4-metil-4-[6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-oxazolidin-2-ona; (R)-4-metil-4-[6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-oxazolidin-2-ona; (R)-4-metil-4-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-oxazolidin-2-ona; (R)-2-amino-2-[6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol; éster mono-((R)-2-amino-2-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propílico) de ácido fosfórico; (R)-2-amino-2-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol; éster mono-((R)-2-amino-2-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propílico) de ácido fosfórico; (R)-2-amino-2-[6-(4-pentil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(*cis*-4-pentil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(*trans*-4-pentil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol; 2-[6-(*trans*-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propan-1-ol; ácido 4-amino-4-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico; ácido 4-amino-4-[6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico; ácido 4-amino-4-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico; ácido 4-amino-4-[5-trifluorometil-6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-(1,1-difluoropropil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-(1,1-difluorobutil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-(1,1-difluoropropil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-(1,1-difluorobutil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-(1,1-difluoropropil)ciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol. El compuesto puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco.

[0038] Los compuestos de la presente invención son como se definen en las reivindicaciones adjuntas.

[0039] En el presente documento también se desvela una composición farmacéutica que incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente.

[0040] En el presente documento también se desvela un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) que incluye poner en contacto un compuesto de fórmula III:



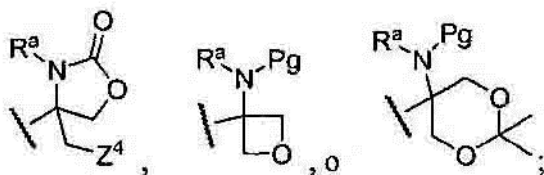
con un compuesto que tiene la fórmula:

5

Cy-OH.

[0041] En la fórmula (III), cada uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , Y y Z^4 es como se ha definido anteriormente para la fórmula (I), y R^3 tiene la fórmula:

10



en la que Z^4 es H o $-OR^f$ (si R^f es como se define en la fórmula (I)), R^a es como se define en fórmula (I) y Pg es un grupo protector de amino.

15

[0042] En el compuesto que tiene la fórmula Cy-OH, Cy puede ser cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo o heteroarilo; en la que Cy está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, $-NR^fR^g$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenoilalquilo, heterocicilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenoilalcoxi, heterocicilalcoxi, ariloxi, arilalcoxi, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilalco, cicloalquenoilalco, heterocicilalco, arilalco, heteroarilalco, tioalquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

20

[0043] En el presente documento también se desvela un procedimiento para la prevención o tratamiento de una afección patológica o síntoma en un mamífero, en el que participa la actividad de receptores de esfingosina 1-fosfato y se desea agonismo de tal actividad, que incluye administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

25

[0044] La afección patológica puede ser dolor neuropático o una enfermedad autoinmunitaria. Puede incluir administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un fármaco seleccionado del grupo que consiste en: corticosteroides, broncodilatadores, antiasmáticos, antiinflamatorios, antirreumáticos, inmunosupresores, antimetabolitos, inmunomoduladores, antipsoriásicos y antidiabéticos.

30

[0045] La enfermedad autoinmunitaria puede ser uveítis, diabetes tipo I, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino, lupus, asma, psoriasis o esclerosis múltiple. La prevención o tratamiento de la afección patológica puede incluir alterar el tráfico de linfocitos. Alterar el tráfico de linfocitos puede proporcionar supervivencia prolongada del aloinjerto. El aloinjerto puede ser para trasplante.

35

[0046] En el presente documento también se desvela un procedimiento para la prevención o tratamiento de una afección patológica o síntoma en un mamífero, en el que la actividad de S1P liasa implicada y la inhibición de la S1P liasa se desea, que incluye administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

40

[0047] En el presente documento también se desvela un ensayo que incluye transfectar células HEK293 con un plásmido que codifica esfingosina cinasa 2, obteniendo un lisado celular soluble que incluye esfingosina cinasa 2, poner en contacto el lisado celular soluble con ATP y un compuesto de prueba, y determinar si el compuesto de

45

prueba está o no fosforilado.

[0048] Los detalles de una o más realizaciones se exponen en la siguiente descripción adjunta. Otros rasgos, objetivos y ventajas serán evidentes a partir de la descripción y dibujos, y de las reivindicaciones.

5

Breve descripción de los dibujos

[0049]

10 Las FIGS. 1-6 ilustran esquemáticamente procedimientos sintéticos para preparar compuestos de fórmula I.

Las FIGS. 7-11 son gráficas que representan los resultados de diversos ensayos sobre compuestos de fórmula (I).

Descripción detallada

15

[0050] Las siguientes abreviaturas se usan en el presente documento: S1P, esfingosina-1-fosfato; S1P₁₋₅ tipos de receptores de S1P; GPCR, receptor acoplado a proteína G; SAR, relación de estructura-actividad; EDG, gen de diferenciación de células endoteliales; EAE, encefalomiелitis autoinmune experimental; NOD diabético no obeso; TNF α , factor de necrosis tumoral *alfa*; HDL, lipoproteína de alta densidad; y RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

20

[0051] Los valores enumerados a continuación para radicales, sustituyentes e intervalos son para ilustración solo; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de intervalos definidos para los radicales y sustituyentes. Los compuestos desvelados incluyen compuestos de fórmula I que tienen cualquier combinación de

25

[0052] El término “halógeno” o “halo” incluye bromo, cloro, flúor y yodo. El término “haloalquilo” se refiere a un radical alquilo que lleva al menos un sustituyente halógeno, ejemplos no limitantes incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, fluoroetilo, triclorometilo, trifluorometilo y similares.

30

[0053] El término “alquilo C₁-C₂₀” se refiere a un grupo alquilo ramificado o lineal que tiene de uno a veinte carbonos. Ejemplos no limitantes incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares.

35

[0054] El término “alqueno C₂-C₂₀”, se refiere a un grupo ramificado o lineal olefinicamente insaturado que tiene de dos a veinte átomos de carbono y al menos un doble enlace. Normalmente, grupos alqueno C₂-C₂₀ incluyen, pero no se limitan a, 1-propenilo, 2-propenilo, 1,3-butadienilo, 1-butenilo, hexenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, y similares.

40

[0055] El término alquino (C₂-C₂₀) puede ser etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo o 5-hexinilo, y similares.

[0056] El término “alcoxi (C₁-C₁₀)” se refiere a un grupo alquilo unido mediante un átomo de oxígeno. Ejemplos de alcoxi (C₁-C₁₀) pueden ser metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, 3-pentoxi o

45

hexiloxi, y similares.

[0057] El término “cicloalquilo C₃-C₁₂” se refiere a un grupo alquilo cíclico tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares. Grupos cicloalquilo incluyen grupos bicíclicos tales como decalinilo, grupos bicíclicos unidos por puentes tales como norbornilo y biciclo[2.2.2]octilo, grupos

50

tricíclicos, tricíclicos unidos por puentes tales como adamantilo, y bicíclicos o tricíclicos unidos a espiro.

[0058] El término “arilo (C₆-C₁₄)” se refiere a un sistema de anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene uno o dos anillos aromáticos que incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bencilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, antracilo, y similares.

55

[0059] El término “arilalquilo (C₁-C₂₀)” o “arilalquilo” o “aralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un sistema de anillo carbocíclico mono o bicíclico que tiene uno o dos anillos aromáticos que incluyen un grupo tal como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, y similares. Ejemplos no limitantes de arilalquilo incluyen bencilo, feniletilo, y similares.

[0060] El término “grupo heterocíclico (C₁-C₁₄)” se refiere a un sistema de anillo carbocíclico mono- o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (opcionalmente en cada anillo) en el que los heteroátomos son oxígeno, azufre y nitrógeno.

[0061] El término “heteroarilo (C₄-C₁₄)” se refiere a un sistema de anillo cíclico mono- o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene uno, dos o tres heteroátomos (opcionalmente en cada anillo) en el que los heteroátomos son oxígeno, azufre y nitrógeno. Ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen furilo, tienilo, piridilo, y similares.

[0062] El término “análogo de fosfato” y “análogo de fosfonato” comprenden análogos de fosfato y fosfonato en los que el átomo de fósforo está en el estado de oxidación +5 y uno o más de los átomos de oxígeno está sustituido con un resto de no oxígeno, que incluye, por ejemplo, los análogos de fosfato fosforotioato, fosforoditioato, fosforoselenoato, fosforodiselenoato, fosforoanilitioato, fosforanilidato, fosforamidato, boronofosfatos, y similares, que incluyen contraiones asociados, por ejemplo, H⁺, NH₄⁺, Na⁺, K⁺, y similares si tales contraiones están presentes.

[0063] El término “fosfonato sustituido en *alfa*” incluye grupos fosfonato (-CH₂PO₃H₂) que están sustituidos en el carbono *alfa* tales como -CHFPO₃H₂, -CF₂PO₃H₂, -CHOHPO₃H₂, -C=OPO₃H₂, y similares.

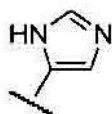
[0064] El término “vehículo farmacéuticamente aceptable” incluye cualquiera de los vehículos farmacéuticos convencionales, tales como una solución salina tamponada con fosfato, beta-ciclodextrinas de hidroxipropilo (beta-ciclodextrinas de HO-propilo), agua, emulsiones tales como una emulsión de aceite/agua o agua/aceite, y diversos tipos de agentes humectantes. El término también engloba cualquiera de los agentes autorizados por una agencia reguladora del gobierno federal de los EE.UU. o enumerado en la Farmacopea estadounidense para su uso en animales, que incluyen seres humanos.

[0065] El término “sal farmacéuticamente aceptable o profármaco” se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos desvelados y que son no biológicamente o de otro modo no deseables. En muchos casos, los compuestos desvelados pueden formar sales de ácido o de base en virtud de la presencia de grupos amino o carboxilo o grupos similares a éstos. “Profármaco” se refiere a un compuesto que puede hidrolizar, oxidar, fosforilarse, o de otro modo reaccionar, en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto en forma farmacológicamente activa. En el presente contexto, un compuesto de fórmula (I) puede ser farmacológicamente activo (por ejemplo, servir de agonista de receptores de S1P) cuando el grupo Y incluye, por ejemplo, un grupo fosfato. Profármacos adecuados pueden incluir, por tanto, ésteres de fosfato (hidrolizados con el fosfato correspondiente), alcoholes (fosforilados al fosfato correspondiente), ésteres (hidrolizados para producir un alcohol, que está fosforilado con el fosfato correspondiente), oxetanos (por ejemplo, si L¹, Z⁴, Y y los átomos a los que están unidos forman un anillo de oxetano; el oxetano puede hidrolizarse para producir un alcohol, que se fosforila al fosfato correspondiente) y otros compuestos que pueden convertirse en una forma farmacológicamente activa.

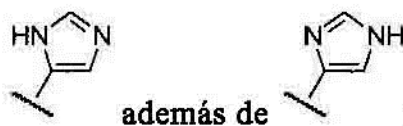
[0066] Una “cantidad eficaz” significa una cantidad suficiente para producir un efecto seleccionado. Por ejemplo, una cantidad eficaz de un agonista de receptores de S1P es una cantidad que disminuye la actividad de señalización celular del receptor de S1P.

[0067] Los compuestos desvelados pueden contener uno o más centros asimétricos en la molécula. Según la presente divulgación, cualquier estructura que no designe la estereoquímica debe entenderse como que engloba todos los diversos isómeros ópticos, además de mezclas racémicas de los mismos.

[0068] Los compuestos desvelados pueden existir en formas tautómeras y la invención incluye tanto mezclas como tautómeros individuales separados. Por ejemplo, la siguiente estructura:



se entiende que representa una mezcla de las estructuras:



La FIG. 1 ilustra esquemáticamente un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula I. Brevemente, el grupo ácido carboxílico de naproxeno se reduce a un alcohol y se trata para proporcionar el derivado de carbamoilo, que a su vez se somete a una aminación intramolecular que forma el anillo de oxazolidona. El sustituyente de 6-metoxi sobre el anillo de naftilo se convierte entonces en el alcohol correspondiente, y se rederivatiza bajo condiciones de Mitsunobu. Finalmente, la hidrólisis básica del anillo de oxazolidona proporciona el producto deseado.

10 La FIG. 2 ilustra esquemáticamente la funcionalización de la posición 5 de naftilo con un grupo halo o haloalquilo.

La FIG. 3 ilustra esquemáticamente un procedimiento de preparación de compuestos de 2-amino-1,3-propanodiol según la fórmula I.

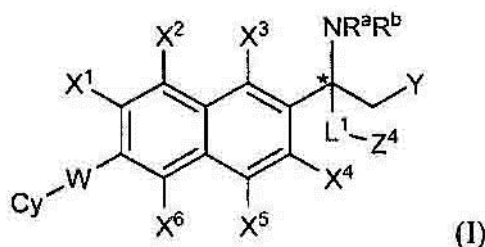
15 La FIG. 4 ilustra esquemáticamente un procedimiento de preparación de compuestos de 2-amino-1,3-propanodiol según la fórmula I que están adicionalmente sustituidos en la posición 5 de naftilo.

Las FIGS. 5 y 6 ilustran esquemáticamente procedimientos de preparación de compuestos de fórmula que incluyen un grupo fosfato o éster de fosfato.

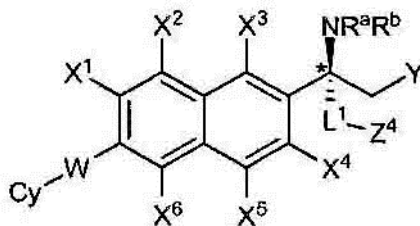
20 **[0069]** Un “agente modulador de S1P” se refiere a compuesto o composición que puede inducir un cambio detectable en la actividad de receptores de S1P *in vivo* o *in vitro* (por ejemplo, aumento o disminución de al menos el 10 % en la actividad de S1P como se mide por un ensayo dado tal como el bioensayo descrito en los ejemplos y conocido en la técnica. “Receptor de S1P” se refiere a todos los subtipos de receptores de S1P (por ejemplo, los
25 receptores de S1P S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ y S1P₅), a menos que se indique el subtipo específico.

[0070] Se apreciará por aquellos expertos en la materia que los compuestos desvelados que tienen centros quirales pueden existir en y aislarse en formas ópticamente activas y racémicas. Debe entenderse que los compuestos desvelados engloban cualquier forma racémica, ópticamente activa o estereoisomérica, o mezclas de
30 los mismos. Es muy conocido en la técnica cómo preparar tales formas ópticamente activas (por ejemplo, resolución de la forma racémica por técnicas de recristalización, síntesis de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quiral, o separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral) y cómo determinar la actividad de agonistas de S1P usando las pruebas convencionales descritas en el presente documento, o usando otras pruebas similares que son muy conocidas en la técnica. Además, algunos compuestos pueden presentar polimorfismo.

35 **[0071]** En algunos casos, el átomo de carbono marcado con un * en la siguiente fórmula (I) puede ser un centro estereogénico.



40 **[0072]** En tales casos, puede ser una configuración estereoquímica preferida. Por ejemplo, si L¹ es -CH₂-, Z⁴ es H y Y es -OH, la configuración preferida es la configuración R:



[0073] Posibles usos de un agonista de receptores de S1P, y agonistas selectivos tipo receptores de S1P₁, incluyen particularmente, pero no se limitan a, alterar el tráfico de linfocitos como un procedimiento de tratamiento para dolor neuropático, dolor inducido por inflamación (por ejemplo, si participan prostaglandinas) o tratamiento de patologías autoinmunes tales como uveítis, diabetes tipo I, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), esclerosis múltiple, lupus, asma, psoriasis, y en prótesis endovasculares liberadoras de fármacos. Usos adicionales pueden incluir tratamiento de enfermedades cerebrales degenerativas, enfermedades cardíacas, cánceres o hepatitis C. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 2005/085295, WO 2004/010987, WO 03/097028 y WO 2006/072562.

[0074] El "tratamiento" de esclerosis múltiple incluye tratar diversas formas de la enfermedad que incluyen recurrente-remitante, progresiva crónica, y los agonistas de receptores de S1P pueden usarse solos o conjuntamente con otros agentes para aliviar signos y síntomas de la enfermedad, además de profilácticamente.

[0075] Además, los compuestos desvelados pueden usarse para alterar el tráfico de linfocitos como procedimiento para prolongar la supervivencia del aloinjerto, por ejemplo, trasplantes de órganos sólidos, tratamiento de enfermedad de injerto frente a huésped, trasplante de médula ósea, y similares.

[0076] Además, los compuestos desvelados pueden usarse para inhibir autotaxina. Se ha demostrado que la autotaxina, una fosfodiesterasa del plasma, experimenta inhibición de productos finales. La autotaxina hidroliza varios sustratos para dar ácido lisofosfatídico y esfingosina 1-fosfato, y participa en la progresión y angiogénesis del cáncer. Por tanto, los profármacos agonistas de receptores de S1P de los compuestos desvelados pueden usarse para inhibir autotaxina. Esta actividad puede combinarse con agonismo en los receptores de S1P o puede ser independiente de tal actividad.

[0077] Además, los compuestos desvelados pueden ser útiles para la inhibición de S1P liasa. La S1P liasa es una enzima intracelular que degrada irreversiblemente S1P. La inhibición de S1P liasa altera el tráfico de linfocitos con linfopenia concomitante. Por consiguiente, los inhibidores de S1P liasa pueden ser útiles en modular la función del sistema inmunitario. Por tanto, los compuestos desvelados pueden usarse para inhibir S1P liasa. Esta inhibición podría estar de acuerdo con la actividad de receptores de S1P, o ser independiente de la actividad en cualquier receptor de S1P.

[0078] Además, los compuestos desvelados pueden ser útiles como antagonistas del receptor de cannabinoides CB₁. El agonismo de CB₁ está asociado a una disminución en el peso corporal y una mejora en los perfiles de lípidos en sangre. El antagonismo de CB₁ podría estar de acuerdo con la actividad de receptores de S1P, o ser independiente de la actividad en cualquier receptor de S1P.

[0079] Además, los compuestos desvelados pueden ser útiles para la inhibición de PLA₂ citosólico del grupo IVA (cPLA₂). cPLA₂ cataliza la liberación de ácidos eicosanoicos (por ejemplo, ácido araquidónico). Los ácidos eicosanoicos se transforman en eicosanoides pro-inflamatorios tales como prostaglandinas y leucotrienos. Así, los compuestos desvelados pueden ser útiles como agentes antiinflamatorios. Esta inhibición podría estar de acuerdo con la actividad de receptores de S1P, o ser independiente de la actividad en cualquier receptor de S1P.

[0080] Además, los compuestos desvelados pueden ser útiles para la inhibición de la lípido cinasa de múltiples sustratos (MuLK). MuLK se expresa altamente en muchas células tumorales humanas y así su inhibición podría ralentizar el crecimiento o diseminación de tumores.

[0081] Las composiciones farmacéuticas pueden incluir los compuestos de fórmula I. Más particularmente, tales compuestos pueden formularse como composiciones farmacéuticas usando vehículos, cargas, agentes solubilizantes y estabilizadores farmacéuticamente aceptables convencionales conocidos para aquellos expertos en

la materia. Por ejemplo, una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I, o una sal, análogo, derivado, o modificación del mismo, como se describe en el presente documento, se usa para administrar el compuesto apropiado a un sujeto.

- 5 **[0082]** Los compuestos de fórmula I son útiles para tratar una enfermedad o trastorno que incluye administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 **[0083]** Los compuestos desvelados y procedimiento se refieren a análogos de esfingosina 1-fosfato (S1P) que tienen actividad como agonistas o antagonistas de receptores de receptores en uno o más receptores de S1P, específicamente los tipos de receptores S1P₁, S1P₄ y S1P₅. Los compuestos desvelados y procedimiento incluyen tanto compuestos que tienen un resto de fosfato, además de compuestos con sustitutos de fosfato resistentes a la hidrólisis tales como fosfonatos, fosfonatos sustituidos en *alfa* particularmente en los que la sustitución en *alfa* es un
- 15 halógeno y fosfotionatos.
- [0084]** Los valores enumerados a continuación para los radicales, sustituyentes e intervalos son para ilustración solo; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.
- 20 **[0085]** En casos en los que los compuestos de fórmula I sean suficientemente básicos o ácidos para formar sales de ácido o de base no tóxicos estables, la preparación y administración de los compuestos como sales farmacéuticamente aceptables puede ser apropiada. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácido orgánico formadas con ácidos que forman un anión fisiológico aceptable, por ejemplo, tosilato,
- 25 metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato y α -glicerofosfato. También pueden formarse sales inorgánicas, que incluyen sales de clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.
- [0086]** Pueden obtenerse sales farmacéuticamente aceptables usando procedimientos convencionales muy
- 30 conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado dando un anión fisiológicamente aceptable. También pueden prepararse sales de ácidos carboxílicos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio).
- [0087]** Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases
- 35 inorgánicas y orgánicas. Sales de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, di(alquil sustituido)aminas, tri(alquil sustituido)aminas, alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, di(alquenil sustituido)aminas, tri(alquenil sustituido)aminas, cicloalquilaminas,
- 40 di(cicloalquil)aminas, tri(cicloalquil)aminas, cicloalquilaminas sustituidas, cicloalquilamina disustituida, cicloalquilaminas trisustituidas, cicloalquenilaminas, di(cicloalquenil)aminas, tri(cicloalquenil)aminas, cicloalquenilaminas sustituidas, cicloalquenilamina disustituida, cicloalquenilaminas trisustituidas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas, aminas heterocíclicas, diaminas heterocíclicas, aminas triheterocíclicas, di- y tri-aminas mixtas en las que al menos dos de los sustituyentes en la
- 45 amina son diferentes y son alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico y similares. También están incluidas aminas en las que los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno de amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo. Ejemplos no limitantes de aminas incluyen isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(iso-propil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina,
- 50 cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromo, purinas, piperazina, piperidina, morfina, N-etilpiperidina, y similares. Debe también entenderse que serían útiles otros derivados de ácido carboxílico, por ejemplo, amidas de ácido carboxílico, que incluyen carboxamidas, alquil inferior-carboxamidas, dialquilcarboxamidas, y similares.
- 55 **[0088]** Los compuestos de fórmula I pueden formularse como composiciones farmacéuticas y administrarse a un huésped mamífero, tal como un paciente humano en una variedad de formas adaptadas a la vía de administración elegida, por ejemplo, por vía oral o parenteralmente, como colirios, por vías intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea.

[0089] Así, los presentes compuestos pueden administrarse sistémicamente, por ejemplo, por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Pueden estar encerrados en cápsulas de gelatina de vaina dura o blanda, pueden comprimirse en comprimidos, o pueden incorporarse directamente con la comida de la dieta del paciente. Para administración terapéutica oral, el compuesto activo puede combinarse con uno o más excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos aproximadamente el 0,1 % de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede variarse, por supuesto, y puede estar convenientemente entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 60 % del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es de forma que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz.

[0090] Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas, y similares, también pueden contener lo siguiente: aglutinantes tales como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un aromatizante tal como menta, aceite de gaulteria, o puede añadirse aromatizante de cereza. Si la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Diversos otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la forma sólida de dosificación unitaria. Por ejemplo, comprimidos, píldoras o cápsulas pueden recubrirse con gelatina, cera, Shellac o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y aromatizante tal como aroma de cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo puede incorporarse en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

[0091] El compuesto activo también puede administrarse intravenosamente o intraperitonealmente por infusión o inyección. Disoluciones del compuesto activo o sus sales pueden prepararse en agua, opcionalmente mezcladas con un tensioactivo no tóxico. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina, y mezclas de los mismos y en aceites. Bajo condiciones de almacenamiento y uso habituales, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

[0092] Formas de dosificación farmacéuticas a modo de ejemplo para inyección o infusión pueden incluir disoluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el principio activo que están adaptadas para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables o infusibles estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación definitiva debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El excipiente o vehículo líquido puede ser un disolvente o medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos, y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos, y mezclas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por formación de liposomas, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o por el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede provocarse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede provocarse por el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

[0093] Se preparan disoluciones inyectables estériles incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos de los otros componentes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los procedimientos preferidos de preparación son técnicas de secado a vacío y de liofilización, que dan un polvo del principio activo más cualquier componente deseado adicional presente en las disoluciones esterilizadas por filtración previas.

[0094] Para administración tópica, los presentes compuestos pueden aplicarse en forma pura, por ejemplo, cuando son líquidos. Sin embargo, se deseará generalmente administrarlos a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

- [0095]** Vehículos sólidos a modo de ejemplo incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua-alcohol/glicol, en las que los presentes compuestos pueden disolverse o dispersarse a niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Pueden añadirse adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes pueden aplicarse de almohadillas absorbentes, usarse para impregnar vendas y otros apósitos, o pulverizarse sobre el área afectada usando pulverizadores tipo bomba o de aerosol.
- 10 **[0096]** Espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados también pueden emplearse con vehículos líquidos para formar pastas fáciles de aplicar, geles, pomadas, jabones, y similares, para aplicación directamente a la piel del usuario.
- 15 **[0097]** Ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que pueden usarse para administrar los compuestos de fórmula I a la piel son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase Jacquet y col. (patente de EE.UU. nº 4.608.392), Geria (patente de EE.UU. nº 4.992.478), Smith y col. (patente de EE.UU. nº 4.559.157) y Wortzman (patente de EE.UU. nº 4.820.508).
- 20 **[0098]** Dosificaciones útiles de los compuestos de fórmula I pueden determinarse comparando su actividad *in vitro* y actividad *in vivo* en modelos animales. Procedimientos para la extrapolación de dosificaciones eficaces en ratones, y otros animales, a seres humanos son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase la patente de EE.UU. nº 4.938.949.
- 25 **[0099]** Generalmente, la concentración del (de los) compuesto(s) de fórmula I en una composición líquida, tal como una loción, será de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 25 por ciento en peso, preferentemente de aproximadamente el 0,5-10 por ciento en peso. La concentración en una composición semisólida o sólida tal como un gel o un polvo será de aproximadamente el 0,1-5 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 0,5-2,5 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición.
- 30 **[0100]** La cantidad del compuesto, o una sal activa o derivado del mismo, requerida para su uso en el tratamiento variará no solo con la sal particular seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que está tratándose y la edad y afección del paciente y será por último lugar a criterio del médico adjunto o profesional clínico. En general, sin embargo, una dosis estará en el intervalo de aproximadamente 35 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día.
- [0101]** El compuesto se administra convenientemente en forma de dosificación unitaria; por ejemplo, que contiene 0,01 a 10 mg, o 0,05 a 1 mg, de principio activo por forma de dosificación unitaria. En algunas realizaciones, una dosis de 5 mg/kg o menos es adecuada.
- 40 **[0102]** Idealmente, el principio activo debe administrarse para lograr concentraciones en plasma pico del compuesto activo de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 50 µM, preferentemente, aproximadamente 10 nM a 5 µM, lo más preferentemente, aproximadamente 10 nM a aproximadamente 1 µM. Esto puede lograrse, por ejemplo, por la inyección intravenosa de una disolución al 0,05 al 5 % del principio activo, opcionalmente en solución salina, o por vía oral administrada como un bolo que contiene aproximadamente 0,01 a 10 µg de principio activo. Los niveles en sangre deseables pueden mantenerse por infusión continua para proporcionar aproximadamente 0,01-5,0 mg/kg/h o por infusiones intermitentes que contienen aproximadamente 0,4-15 mg/kg del (de los) principio(s) activo(s).
- 45 **[0103]** La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día, o más infrecuentemente, tal como una a cinco veces a la semana, o una a cinco veces al mes. La propia subdosis puede dividirse adicionalmente, por ejemplo, en varias administraciones discretas libremente separadas; tales como múltiples inhalaciones de un insuflador o por aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.
- 50 **[0104]** El procedimiento desvelado incluye un kit que comprende un compuesto de fórmula I y material de instrucciones que describe la administración del compuesto o una composición que comprende el compuesto a una célula o un sujeto. Esto debe interpretarse que incluye otras realizaciones de kits que son conocidas para aquellos expertos en la materia, tales como un kit que comprende un disolvente (preferentemente estéril) para disolver o

suspender el compuesto o composición antes de administrar el compuesto o composición a una célula o un sujeto. Preferentemente, el sujeto es un ser humano.

[0105] Según los compuestos desvelados y procedimientos, como se ha descrito anteriormente o como se trata en los ejemplos a continuación, pueden emplearse técnicas químicas, celulares, histoquímicas, bioquímicas, de biología molecular, de microbiología convencionales, e *in vivo* que son conocidas para aquellos expertos en la materia. Tales técnicas se explican completamente en la bibliografía.

[0106] Los siguientes ejemplos de trabajo se proporcionan con el fin de ilustración solo, y no deben interpretarse como limitantes de ningún modo del resto de la divulgación.

Ejemplos

[0107] General: Las reacciones se ejecutaron bajo una atmósfera inerte. El procedimiento de procesamiento usual fue añadir disolvente orgánico, normalmente acetato de etilo, lavar con agua o salmuera, secar (normalmente sobre sulfato de magnesio anhidro) y eliminar el disolvente a presión reducida. Si fuera necesario, la mezcla se purificó por cromatografía en columna.

Ejemplo 1 preparativo: (S)-2-(6-Metoxi-naftalen-2-il)-propanol

[0108] A ácido (S)-2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propanoico (naproxeno) (23,70 g) en THF (200 ml) a 0 °C se añadieron 125 ml de LAH en THF (2,0 M). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se sometió a reflujo durante 2 h, se enfrió a 0 °C, se extinguió con sal de Rochelle. La CCF (EtOAc-hex 1:1) mostró una única mancha. El modo usual dio 19,9 g de precipitado blanco (89 %). RMN ¹H (CDCl₃) mostró un producto deseado.

Ejemplo 2 preparativo: Éster (S)-2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propílico de ácido carbámico

[0109] A (S)-2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propanol (Ejemplo 1, 8,0 g, 37 mmoles) en CH₂Cl₂ (200 ml) a 0 °C bajo N₂ se añadió isocianato de tricloroacetilo (5,5 ml, 44 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, el disolvente se concentró. El residuo se trató con MeOH (300 ml), agua (40 ml) y carbonato de potasio (21 g, 0,15 moles) y se agitó a TA durante 2 h para formar precipitado blanco. El precipitado se recogió por filtración y se disolvió con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró dando 5,5 g de precipitado blanco (57 %).

Ejemplo 3 preparativo: (R)-4-(6-Metoxi-naftalen-2-il)-4-metil-oxazolidin-2-ona

[0110] Una mezcla de éster (S)-2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propílico de ácido carbámico (Ejemplo 2, 5,4 g, 0,0208253 moles), diacetato de yodobenceno (9,46 g, 0,0294 moles; Acros) y monóxido de magnesio (1,93 g, 0,0479 moles; Aldrich), y dímero de acetato de rodio (II) (500 mg, 0,001 moles; Janssen) en benceno (250 ml, 2,8 moles; Aldrich) se sometió a reflujo durante la noche bajo N₂. La CCF (EtOAc-hexanos 2:3) mostró una mancha de movimiento lento. La disolución se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite™ y se lavó con EtOAc y MeOH. Se añadió gel de sílice a la disolución, que luego se concentró y se purificó sobre una columna de 120 g de gel de sílice con 10-50 % de EtOAc/hexanos dando precipitado.

Ejemplo 4 preparativo: (R)-4-(6-Hidroxinaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

[0111] Se disolvió (R)-4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 3, 215 mg, 0,836 mmoles) en cloruro de metileno (5,4 ml) y, a -78 °C, se añadieron 2,5 ml de tribromuro de boro 1,0 M en cloruro de metileno y se agitó bajo N₂ a TA. Después de 5 h, la CCF y la CL-EM no mostraron material de partida (1,34, 213,92, 100 %), sino solo producto (1,02, 200,02, 100 %). La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con éter (100 ml) y EtOAc (3x10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración se obtuvo un sólido blanco (200 mg, 99 %).

Ejemplo 5 preparativo: (R)-4-(6-(*cis*-4-Butilciclohexil)oxinaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

[0112] Una mezcla de *trans*-4-butil-ciclohexanol (441 mg, 2,82 mmoles), ((R)-4-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 572,5 mg, 2,353 mmoles) y trifenilfosfina (741 mg, 2,82 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml, 0,3 moles) se calentó a reflujo, y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,556 ml, 2,82 mmoles). La reacción se agitó y se sometió a reflujo durante 3 horas. La monitorización por CCF y

CL-EM mostró que la reacción estaba incompleta. La mezcla se concentró y se recogió en diclorometano y se sometió a purificación por cromatografía con EtOAc/hexano (10:90 a 80:20) dando el producto (0,793 g, rendimiento del 88 %). CL-EM 2,35 min (382,93, [M+1], 100 %).

5 Ejemplo 6: (R)-2-Amino-2-(6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0113] La mezcla de (R)-4-(6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 5, 294,3 mg, 0,7714 mmoles) e hidróxido de litio (203 mg, 8,48 mmoles) en etanol (4,9 ml, 0,084 moles) y agua (1,6 ml, 9,1 mmoles) se calentó a reflujo durante la noche. La CL-EM mostró reacción completa. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre agua y CH₂Cl₂. La acuosa se extrajo ampliamente con CH₂Cl₂. Y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. El residuo concentrado se recogió en CH₂Cl₂ y se sometió a purificación por cromatografía con CH₂Cl₂/MeOH (10:90 a 80:20) dando el producto. CL-EM 339,53 ([M-NH₂]⁺, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,21-1,50 (m, 9H), 1,54 (s, 3H), 1,56-1,71 (m, 4 H), 2,05 (d a, J = 13,3 Hz, 2 H), 3,71 (AB, J = 10,8 Hz, 2H), 4,69 (s a, 1H), 7,14 (dd, J = 8,8, 3,3 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H).

Ejemplo 7: (R)-2-Amino-2-(6-(4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0114] La mezcla de 4-n-butilciclohexanol (49,8 mg, 0,000319 moles), (R)-4-(6-((1R,4S)-4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (64,6 mg, 0,000266 moles) y trifenilfosfina (111 mg, 0,000425 moles) en tetrahidrofurano (3 ml, 0,03 moles) se calentó a reflujo, y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,0836 ml, 0,000425 moles) y se agitó y se sometió a reflujo durante 3 horas. La monitorización por CCF y CL-EM mostró la reacción incompleta. La mezcla se recogió en DCM y se sometió a purificación por cromatografía con EtOAc/hexano (10:90 a 80:20) dando productos (36 mg, rendimiento del 36 %). CL-EM 382 ([M+1], 90 %).

[0115] La mezcla de carbamato (36,0 mg, 0,0000944 moles) en etanol (2 ml, 0,03 moles) y agua (0,8 ml, 0,05 moles) con hidróxido de litio (24,8 mg, 0,00104 moles) se calentó a reflujo durante la noche. La CL-EM muestra reacción completa. Después de la concentración, el residuo se recogió en DCM y se sometió a purificación por cromatografía con DCM/MeOH dando el compuesto del título como una cera (16,1 mg, rendimiento del 48 %). CL-EM 339,53 ([M-NH₂]⁺, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,92-2,28 (m, 21H), 3,70-3,90 (m, 2H), 4,35-4,70 (m, 1H), 7,16-7,90 (m, 6H).

Ejemplo 8: (R)-2-Amino-2-(6-(*trans*-4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0116] La mezcla de carbamato (Ejemplo 7; 360 mg, 0,00094 moles, mezcla de *cis* y *trans*) e hidróxido de litio (248 mg, 0,0104 moles) en etanol (6,0 ml, 0,10 moles) y agua (2,0 ml, 0,11 moles) se calentó a reflujo durante la noche. La CL-EM mostró reacción completa. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre agua/CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo ampliamente con CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. El residuo concentrado se recogió en DCM y se sometió a purificación cromatográfica con CH₂Cl₂/MeOH (10:90 a 80:20) dando el producto (220 mg, 66 %). La separación en ChiralPak-ADH (5 µ, 4,6 mm x 250 mm, 2 ml/min, 25 % (0,3 % DEA en MeOH) en CO₂, 100 bar, 36 °C) dio el pico 1, R_f = 8,373 min, 87 mg (rendimiento del 87,9 %, 96,4 % de ee) y el pico 2, R_f = 12,479 min, 74 mg (rendimiento del 74,7 %, 97,0 % de ee). El pico 1 se purificó sobre gel de Si (0-100 % de MeOH/DCM) dando 26,2 mg; el pico 2 se purificó sobre gel de Si (0-100 % de MeOH/DCM) dando 44,3 mg. CL-EM 339,71 ([M-NH₂]⁺, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,93 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,14 (ddd, J = 14,7, 13,4, 3,0 Hz, 2H), 1,24-1,39 (m, 7H), 1,45 (ddd, J = 14,7, 12,5, 3,3 Hz, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,89 (d a, J = 13,0 Hz, 2H), 2,22 (d a, J = 12,5 Hz, 2 H), 3,70 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

Ejemplo 9 preparativo: 2-Nitro-2-(6-bromo-naftalenil)-1,3-propanodiol

[0117] Se cargaron 900 g de 6-bromo-2-tetralona, 1,9 l de nitrometano y 37 g de etilendiamina en un matraz de 10 l. El líquido de mezcla se calentó a 75 °C en un recipiente bajo N₂ durante 24 horas para completar la reacción. Cuando la reacción se completó, el exceso de nitrometano se separó por destilación bajo presión reducida. Se introdujeron 200 g de gel de sílice al residuo con enfriamiento. Se usó hexano (10 l x 3) para la extracción, se filtró y se combinaron las fases de hexano. Dejándolo enfriar se formaron cristales. Se obtuvieron aproximadamente 500 g de 7-bromo-1,2-dihidro-3-(nitrometil)naftaleno.

[0118] Se disolvieron 26,8 g de 6-bromo-2-nitrometilnaftaleno en 500 ml de xileno. Al xileno se añadieron 11 g de SeO₂. La mezcla se calentó a reflujo, se monitorizó por HPLC hasta que el material de partida desapareció. El tiempo de reacción completo fueron aproximadamente 10 horas. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró para eliminar las impurezas insolubles. El líquido del filtro se destiló para eliminar la mayoría del xileno a vacío. Se obtuvieron aproximadamente 40-50 ml de residuo. Se congeló para conseguir el sólido. Se recristalizó en tolueno para conseguir 8 g de 97 % de 2-bromo-6-(nitrometil)naftaleno puro.

[0119] Se disolvieron 8 g de 2-bromo-6-(nitrometil)naftaleno en 200 ml de formaldehído al 37 %, se añadió KOH 1 N (200 ml). La mezcla se calentó a 40 °C durante 8 h, seguido de HPLC hasta que la reacción se completó. El líquido de reacción se enfrió a ta. Se añadieron 100 ml de diclorometano, se agitaron, se separó la fase orgánica, se separó por destilación el disolvente bajo presión reducida a por debajo de 40 °C. El residuo se disolvió en metanol, se introdujo agua lentamente para cristalizar el sólido. El sólido filtrado fue aproximadamente 5 g de 2-nitro-2-(6-bromo-naftalenil)-1,3-propanodiol, pureza superior al 97 %.

15 Ejemplo 10 preparativo: 5-(6-Bromonaftalen-2-il)-2,2-dimetil-5-nitro-1,3-dioxano

[0120] Se disolvió 2-(6-bromo-naftalen-2-il)-2-nitro-propano-1,3-diol (Ejemplo 9, 32,6 g, 0,100 moles) en cloruro de metileno (150 ml, 2,3 moles; Acros, anhidro) y 2,2-dimetoxipropano (180 ml, 1,5 moles; Aldrich), enfriado con un baño de hielo. Se añadió lentamente trifluoruro de boro-eterato (10,1 ml, 0,0800 moles; Aldrich). La mezcla se agitó durante 15 min y precipitó una gran cantidad de sólido. Se retiró el baño de refrigeración y la mezcla se agitó a ta durante 4 horas. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ saturado acuoso (~ 600 ml) a pH~ 8, se extrajo con EtOAc (600 ml, 300 ml, 2x100 ml). La fase de EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró. El disolvente se evaporó a ~ 100 ml. El producto sólido resultante se recogió por filtración y las aguas madres se concentraron adicionalmente para proporcionar la segunda cosecha de producto. R_f de producto = 0,4 (EtOAc/hexano = 1/4). El producto total pesó 30,0 g (rendimiento 82 %).

Ejemplo 11 preparativo: 5-(6-(Benciloxi)naftalen-2-il)-2,2-dimetil-5-nitro-1,3-dioxano

[0121] Un vial de 40 ml se cargó con 5-(6-bromo-naftalen-2-il)-2,2-dimetil-5-nitro-1,3-dioxinano (Ejemplo 10, 3,66 g, 0,0100 moles), yoduro de cobre (I) (0,190 g, 0,00100 moles; Acros), carbonato de cesio (4,88 g, 0,0150 moles; Aldrich), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantolina (TMPA, 0,472 g, 0,00200 moles; Aldrich), alcohol bencílico (2,07 ml, 0,0200 moles; Aldrich) y 1,2-dimetilbenceno (10,0 ml, 0,0819 moles; Fisher). La suspensión se desgasificó a bajo vacío y se rellenó con N₂ dos veces. La mezcla se calentó a 125 °C (bloque térmico) durante 16 horas. La CL-EM mostró material de partida completamente consumido. La mezcla se inactivó con agua y se añadió EtOAc. La mezcla se filtró a través de Celite™. El filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró. El filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía usando EtOAc/hexano (0/100 a 20/80) proporcionando un producto sólido (1,43 g, rendimiento 36,3 %). R_f (EtOAc/hexano 1/4) = 0,4.

Ejemplo 12 preparativo: 5-(6-(Benciloxi)naftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo

[0122] Se disolvió 5-(6-benciloxi-naftalen-2-il)-2,2-dimetil-5-nitro-1,3-dioxano (Ejemplo 11, 1,43 g, 0,00363 moles) en ácido acético (50,0 ml, 0,879 moles; Fisher). Se añadió cinc (2,51 g, 0,0384 moles; Aldrich) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La CL-EM mostró conversión completa. La mezcla se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado a pH~ 8, y se extrajo con EtOAc. La disolución de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó y se secó a alto vacío dando un producto intermedio sólido.

[0123] El producto intermedio se disolvió en cloruro de metileno (50,0 ml, 0,780 moles). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,53 ml, 0,0145 moles), seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,98 g, 0,00909 moles). La mezcla se agitó a ta durante la noche. La CL-EM mostró conversión parcial. Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,793 g, 0,00363 moles) y la mezcla se agitó continuamente a ta durante un día más. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía usando EtOAc/hexano (0/100 a 30/70) dando un producto sólido (1,25 g, rendimiento 74,2 %). R_f (EtOAc/hexano 1/4) = 0,3.

55 Ejemplo 13 preparativo: 5-(6-Hidroxinaftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo

[0124] Se suspendió éster *terc*-butilico del ácido [5-(6-benciloxi-naftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il]-carbámico (Ejemplo 12, 1,19 g, 0,00257 moles) y 20 % de Pd(OH)₂ sobre carbón (20:80, hidróxido de paladio: negro de carbón, 0,243 g; Aldrich) en etanol (200 ml, 3 moles; Fisher), se purgó con N₂, luego se agitó bajo H₂ (balón) a ta

durante la noche. La CL-EM mostró conversión parcial. La mezcla se transfirió a un recipiente a presión y se agitó continuamente bajo 50 psi (345 kPa) de H₂ durante un día. La mezcla se filtró, se evaporó y se secó a alto vacío dando un producto sólido (0,914 g, rendimiento 95,3 %).

5 Ejemplo 14: 2-Amino-2-(6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol

- [0125] La mezcla de *trans*-4-butil-ciclohexanol (100 mg, 0,000643 moles), éster *terc*-butílico del ácido [5-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il]-carbámico (Ejemplo 13, 200 mg, 0,000536 moles) y trifenilfosfina (168 mg, 0,000643 moles) en tetrahidrofurano (5 ml, 0,06 moles) se calentó a reflujo, y se añadió gota a gota
10 azodicarboxilato de diisopropilo (0,126 ml, 0,000643 moles) y se agitó y se sometió a reflujo durante 3 horas. La monitorización por CCF y CL-EM no mostró material de partida, reacción completa. Después de la concentración, la mezcla se recogió en DCM y se sometió a purificación por cromatografía con EtOAc/hexano (10:90 a 80:20) dando producto (0,205 g).
- 15 [0126] El producto anterior (0,205 g, 0,000401 moles) se calentó a 50 °C en 6,0 M de HCl en agua (3 ml; Fisher) y etanol (6 ml, 0,1 moles; Fisher) durante 3 horas. La CL-EM indicó conversión completa al producto deseado R_T = 1,66 min. La disolución se concentró a vacío, se neutralizó con NH₄OH acuoso y se liofilizó para secarse. Se
20 recrystalizó en MeOH/CH₂Cl₂ dando un producto en polvo (81,3 mg, rendimiento del 56 %). CL-EM 372,63 ([M+1], 40 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23-1,76 (m, 14H), 2,05 (dd, J = 13,7, 2,3 Hz, 2 H), 3,96 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 4,06 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 4,58 (s a, 1H), 7,20 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,80-7,85 (m, 3H).

Ejemplo 15 preparativo: (R)-4-(5-Yodo-6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

- 25 [0127] Una mezcla de (R)-4-(6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 5, 113,2 mg, 0,0002967 moles), N-yodosuccinimida (74,8 mg, 0,000332 moles) y tetracloruro de circonio (10 mg, 0,000044 moles) en cloruro de metileno (2,43 ml, 0,0380 moles) se calentó a reflujo bajo argón en un vial durante la noche. El precipitado se separó por filtración y el residuo se purificó con columna Isco eluida con EtOAc en hexano del 0 al 40 % dando el producto como un sólido (128,9 mg, rendimiento del 86 %). La RMN mostró identidad.

30

Ejemplo 16 preparativo: (R)-4-(5-Trifluorometil-6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

- [0128] A una disolución de (R)-4-(5-yodo-6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 15, 128,9 mg, 0,2540 mmoles), hexametilfosforamida (0,22 ml, 1,3 mmoles) y yoduro de cobre (I) (72 mg, 0,38 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 ml, 20 mmoles) se añadió fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (0,17 ml, 1,3 mmoles). La mezcla se calentó a 80 °C. La CL-EM mostró pico de producto deseado 2,45 min 450,28 ([M+1], 80 %). El disolvente se evaporó y la recrystalización en acetato de etilo/hexano dio el producto (113,0 mg, rendimiento del 99 %).

40 Ejemplo 17: (R)-2-Amino-2-(6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol

- [0129] La mezcla de (R)-4-(5-trifluorometil-6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 16, 324,6 mg, 0,0007221 moles) e hidróxido de litio (190 mg, 0,0079 moles) en etanol (10 ml, 0,2 moles) y agua (3 ml, 0,1 moles) se calentó a reflujo durante la noche. La CL-EM mostró reacción completa. El disolvente se
45 eliminó a vacío y el residuo se repartió entre agua y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo ampliamente con CH₂Cl₂. Y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. El residuo concentrado se recogió en DCM y se sometió a purificación cromatográfica con CH₂Cl₂/MeOH (10:90 a 80:20) dando el producto (303,5 mg, rendimiento del 99 %). CL-EM 407,28 ([M-NH₂]⁺, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,92 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,20-1,69 (m, 13H), 1,51 (s, 3H), 2,05 (dd, J = 13,2, 2,3 Hz, 2 H), 3,66 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,83 (s a, 1H), 7,43
50 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H).

Ejemplo 18 preparativo: (R)-2-(6-((*cis*-4-Butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-1-hidroxi)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

55

- [0130] Se añadió (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 17, 135,7 mg, 0,0003204 moles) en cloroformo (5,9 ml, 0,074 moles) y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3,8 ml, 0,038 moles) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (83,9 mg, 0,000384 moles) y la mezcla se agitó a ta durante 2 días. La CCF mostró solo una traza de material de partida. Después de la separación de la fase orgánica,

la fase acuosa se extrajo con CHCl_3 . La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El residuo concentrado se purificó por cromatografía con EtOAc/hexano (0-100 %) dando el producto (164,1 mg, rendimiento del 98 %).

5 Ejemplo 19 preparativo: Éster de o-xilileno de ácido (R)-2-t-butoxicarbonilamino-2-(6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propano-1-fosfórico

[0131] A una disolución de (R)-2-(6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 18, 164,1 mg, 0,0003134 moles) y 1H-tetrazol (65,9 mg, 0,000940 moles) en tetrahidrofurano (3,3 ml, 0,041 moles) se añadió N,N-dietilfosforamidito de o-xilileno (101 μl , 0,000470 moles) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 días, luego se añadió peróxido de hidrógeno (700 μl , 0,0069 moles) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La reacción se inactivó con NaS_2O_3 satd., luego se extrajo con EtOAc, luego se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se purificó por cromatografía con $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ (0-100 %) dando el producto deseado (212 mg, 96 %).

15 Ejemplo 20 preparativo: Ácido (R)-2-t-butoxicarbonilamino-2-(6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propano-1-fosfórico

[0132] Se disolvió éster de o-xilileno de ácido (R)-2-t-butoxicarbonilamino-2-(6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propano-1-fosfórico (Ejemplo 19, 212,0 mg, 0,0003004 moles) en metanol (2,0 ml, 0,049 moles) y se añadió 10 % de paladio sobre carbón (1:9, paladio: negro de carbón, 21,2 mg). La mezcla se agitó bajo hidrógeno (2 l, 0,07 moles) durante 2 h. El sólido resultante se filtró a través de Celite™ y se lavó con MeOH. El residuo concentrado se disolvió en CH_2Cl_2 y se purificó por cromatografía con $\text{MeOH/CH}_2\text{Cl}_2$ (0-50 %) dando el producto deseado como un sólido blanco (76,8 mg, 42,4 %).

25 Ejemplo 21: Ácido (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propano-1-fosfórico

[0133] Se disolvió ácido (R)-2-t-butoxicarbonilamino-2-(6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propano-1-fosfórico (Ejemplo 20, 76,8 mg, 0,000127 moles) en ácido acético (4,0 ml, 0,070 moles) y se añadió HCl 10 M en agua (1,0 ml) y la mezcla se agitó durante 1 día. La CL-EM dio un único pico $R_f = 1,77$ min. La liofilización dio un sólido blanco (61,3 mg, rendimiento del 95,7 %). La RMN ^1H mostró el compuesto deseado puro. CL-EM 504,30 ($[\text{M}+1]^+$, 100 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,92 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,20-1,69 (m, 13H), 1,51 (s, 3H), 2,05 (dd, J = 13,2,2,3 Hz, 2 H), 3,66 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,83 (s a, 1H), 7,43 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H).

Ejemplo 22: Dihidrogenofosfato de (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propilo

[0134] El compuesto del título se preparó a partir de (R)-2-amino-2-(6-((1R,4S)-4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 6) análogamente a los procedimientos de los Ejemplos 18-21, proporcionando 7,7 mg, rendimiento del 22 %. CL-EM 453,69, $[\text{M}+18]^+$, 100 %. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,93 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,29-1,78 (m, 14H), 1,85 (s, 3H), 2,04 (m, 1 H), 4,13 (d, J = 10,6, 4,9 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 10,6, 4,2 Hz, 1H), 4,81 (s a, 1H), 7,50 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 7,6, 2,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,27 (d, J = 9,1 Hz, 1H).

45 Ejemplo 23: Dihidrogenofosfato de (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propilo

[0135] El compuesto del título se preparó a partir de (R)-2-amino-2-(6-((1S,4R)-4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 8) análogamente a los procedimientos de los Ejemplos 18-21, proporcionando 11,2 mg de sólido (rendimiento del 39 %). CL-EM (419,76, $[\text{M-NH}_2]^+$, 100 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,05-1,65 (m, 14H), 1,85 (s, 3H), 2,16 (d a, J = 12,8 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 11,2, 4,8 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 11,2, 6,0 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 7,50 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,88 (d, J = 9,2 Hz), 7,96 (s, 1H), 8,26 (d, J = 9,0 Hz, 1H).

55 Ejemplo 24 preparativo: (R)-4-[6-(*trans*-4-*terc*-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona

[0136] Se disolvió (R)-4-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 0,0509 g, 0,000209 moles) en tetrahidrofurano (3,00 ml, 0,0370 moles) en un vial de EPA de 40 ml tapado equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió *cis*-4-*terc*-butilciclohexanol (0,0392 g, 0,000251 moles), seguido de trifenilfosfina (0,0878 g,

0,000335 moles) y la reacción se calentó a reflujo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,0659 ml, 0,000335 moles) y la reacción se calentó a reflujo durante la noche con agitación. El análisis de CCF mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se concentró a vacío. El producto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-30 % de EtOAc en cloruro de metileno) dando 0,3141 g del compuesto del título (rendimiento del 66 %).

5

Ejemplo 25: (R)-2-Amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0137] Se disolvió (R)-4-[6-trans-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 24, 0,03878 g, 0,0001016 moles) en etanol (1,00 ml, 0,0171 moles) en un vial de 40 ml tapado equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió 4,2 M de hidróxido de litio monohidratado en agua (1,00 ml) y la reacción se sometió a reflujo durante la noche. El análisis de CCF mostró que la reacción estaba completa. El disolvente se eliminó a vacío. El producto se diluyó en cloruro de metileno (5 ml) y se añadió agua (5 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró entonces a sequedad a vacío, y se purificó por HPLC dando 48 mg del compuesto del título (rendimiento del 13 %). EM: $m/z = 339,47$ $[M-NH_2]^+$. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 0,92 - 0,97 (m, 9 H), 1,10 - 1,20 (m, 1 H), 1,23 - 1,35 (m, 2 H), 1,39 - 1,51 (m, 2 H), 1,79 (s, 3 H), 1,90 - 1,98 (m, 2 H), 2,29 (dd, J = 12,55, 2,01 Hz, 2 H), 3,81 - 3,86 (m, 1 H), 3,91 - 3,96 (m, 1 H), 4,32 - 4,43 (m, 1 H), 7,19 (dd, J = 8,78, 2,51 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 2,26 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J = 8,66, 2,13 Hz, 1 H), 7,80 - 7,89 (m, 3 H).

Ejemplo 26: Dihidrogenofosfato de (R)-2-amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propilo

20

[0138] Se añadió (R)-2-amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 25, 30,0 mg, 0,0000844 moles) en cloroformo (4 ml, 0,05 moles) y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml, 0,02 moles) y dicarbonato de di-terc-butilo (27,6 mg, 0,000126 moles) y la mezcla se agitó a ta durante 24 h. La CCF mostró reacción completa. Después de la separación de la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con $CHCl_3$. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El residuo concentrado se purificó por cromatografía con MeOH/ CH_2Cl_2 (0-55 %) dando el producto (25,2 mg, rendimiento del 66 %).

[0139] A una disolución del producto anterior (25,2 mg, 0,0000553 moles) y 1H-tetrazol (17,7 mg, 0,000253 moles) en tetrahidrofurano (0,9 ml, 0,01 moles) se añadió N,N-dietilfosforamidito de di-terc-butilo (35,1 μ l, 0,000126 moles) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche, luego se añadió peróxido de hidrógeno (100 μ l, 0,001 moles) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La reacción se inactivó con $Na_2S_2O_3$ satd., luego se extrajo con EtOAc, luego se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se purificó por cromatografía con MeOH- CH_2Cl_2 (0-20 %) dando el producto deseado.

[0140] El producto anterior (42,6 mg, 0,0000658 moles) se disolvió en ácido acético (2,0 ml, 0,035 moles) y se añadió cloruro de hidrógeno 10 M en agua (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 día. La CL-EM dio un único pico $R_f = 1,61$. La eliminación del disolvente y liofilización dio un aceite, la cromatografía con HPLC H_2O /acetonitrilo (0,1 % de TFA) dio el producto (7,5 mg, rendimiento del 26 %). CL-EM 419,28 $[M-NH_2]^+$, 100 %), 871,49 $[M+M+1]^+$, 30 %). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,92 (s, 9H), 1,08-1,93 (m, 8H), 1,86 (s, 3H), 2,27 (d a, J = 13,3 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 10,9, 4,4 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 10,9, 4,1 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H).

Ejemplo 27: (R)-2-Amino-2-(6-(cis-4-(4-(pentan-3-iloxi)fenil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0141] Se preparó (R)-4-(6-(4-(4-(pentan-3-iloxi)fenil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona a partir de (R)-4-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 4) y trans-4-(4-(pentan-3-iloxi)fenil)ciclohexanol análogamente al Ejemplo 5. Entonces, una mezcla de (R)-4-(6-(4-(4-(pentan-3-iloxi)fenil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (47,8 mg, 0,0000980 moles) e hidróxido de litio (26 mg, 0,0011 moles) en etanol (2 ml, 0,04 moles) y agua (0,5 ml, 0,03 moles) se calentó a reflujo durante la noche. La CL-EM mostró reacción completa. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre agua y CH_2Cl_2 . La fase acuosa se extrajo ampliamente con CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo concentrado se recogió en DCM y se sometió a purificación por cromatografía con CH_2Cl_2 /MeOH (10:90 a 80:20) dando el producto (29,0 mg, rendimiento del 64 %). CL-EM 445,33 $[M-NH_2]^+$, 100 %). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 6 H), 1,53 (s, 3 H), 1,60 - 1,73 (m, 6 H), 1,73-1,81 (m, 2 H), 1,89-1,99 (m, 2 H), 2,22 (d, J = 13,2 Hz, 2 H), 2,59 (dd a, J = 12,0, 10,9 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,12 (m, 1 H), 4,80 (s a, 1H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,25 (s a, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H).

Ejemplo 28: (R)-2-Amino-2-(6-(cis-4-(4-isopropoxifenil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0142] La mezcla de 4-*trans*-(4-isopropoxifenil)ciclohexanol (116 mg, 0,000493 moles), (R)-4-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 100,0 mg, 0,0004111 moles) y trifenilfosfina (129 mg, 0,000493 moles) en tetrahidrofurano (4 ml, 0,05 moles) se calentó a reflujo, y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,0971 ml, 0,000493 moles) y se agitó y se sometió a reflujo durante la noche. La monitorización por CCF mostró que la reacción estaba incompleta. La mezcla se recogió en DCM y se sometió a purificación cromatográfica con EtOAc/hexano (10:90 a 80:20) dando (R)-4-(6-(4-*trans*-(4-isopropoxifenil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (80,7 mg, rendimiento del 42 %). CL-EM 460,44 ([M+1]⁺, 100 %).

10 [0143] La mezcla de (R)-4-(6-(4-*cis*-(4-isopropoxifenil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (80,7 mg, 0,000176 moles) e hidróxido de litio (46 mg, 0,0019 moles) en etanol (4 ml, 0,08 moles) y agua (0,9 ml, 0,05 moles) se calentó a reflujo durante la noche. La CL-EM mostró reacción completa. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre agua y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo ampliamente con CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. El residuo concentrado se recogió en DCM y se sometió a purificación cromatográfica con CH₂Cl₂/MeOH (10:90 a 80:20) dando el producto como un sólido blanco (44,8 mg, rendimiento del 59 %). CL-EM 417,30 ([M-NH₂]⁺, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,52 (s, 3 H), 1,67 (dd, J = 12,3, 2,6 Hz, 2 H), 1,77 (dd, J = 13,5, 13,5 Hz, 2 H), 1,93 (ddd, J = 12,9, 12,6, 3,1 Hz, 2 H), 2,22 (d, J = 14,8 Hz, 2 H), 2,59 (tt, J = 11,9, 3,4 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,54 (m, 1 H), 4,79 (s a, 1H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,25 (s a, 1H), 7,55 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1 H).

Ejemplo 29: (R)-2-Amino-2-(6-(*cis*-4-(4-metoxifenil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0144] La mezcla de 4-*trans*-(4-metoxifenil)ciclohexanol (102 mg, 0,000493 moles), (R)-4-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 100,0 mg, 0,0004111 moles) y trifenilfosfina (129 mg, 0,000493 moles) en tetrahidrofurano (4 ml, 0,05 moles) se calentó a reflujo, y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,0971 ml, 0,000493 moles) y se agitó y se sometió a reflujo durante la noche. La monitorización por CCF mostró que la reacción estaba incompleta. La mezcla se recogió en DCM y se sometió a purificación cromatográfica con EtOAc/hexano (10:90 a 80:20) dando (R)-4-(6-(4-*trans*-(4-metoxifenil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (85,5 mg, rendimiento del 48 %). CL-EM 432,42 ([M+1]⁺, 100 %).

[0145] La mezcla de (R)-4-(6-(4-*cis*-(4-metoxifenil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (85,5 mg, 0,000198 moles) e hidróxido de litio (52 mg, 0,0022 moles) en etanol (4 ml, 0,08 moles) y agua (0,9 ml, 0,05 moles) se calentó a reflujo durante la noche. La CL-EM mostró reacción completa. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre agua y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo ampliamente con CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. El residuo concentrado se recogió en DCM y se sometió a purificación cromatográfica con CH₂Cl₂/MeOH (10:90 a 80:20) dando el producto como un sólido blanco (60,3 mg, rendimiento del 75 %). CL-EM 389,26 ([M-NH₂]⁺, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,52 (s, 3 H), 1,67 (dd, J = 12,2 Hz, 2 H), 1,77 (dd, J = 13,9, 13,9 Hz, 2 H), 1,93 (ddd, J = 12,9, 12,7, 2,3 Hz, 2 H), 2,22 (d, J = 13,3 Hz, 2 H), 2,60 (dd, J = 12,3, 11,6 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,76 (s, 3 H), 4,79 (s a, 1H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,25 (s a, 1H), 7,55 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,85 (s a, 1H).

Ejemplo 30: (R)-2-Amino-2-(6-(*cis*-4-fenilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

45 [0146] La mezcla de *trans*-4-fenil-ciclohexanol (86,9 mg, 0,000493 moles), (R)-4-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 100,0 mg, 0,0004111 moles) y trifenilfosfina (129 mg, 0,000493 moles) en tetrahidrofurano (4 ml, 0,05 moles) se calentó a reflujo, y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,0971 ml, 0,000493 moles) y se agitó y se sometió a reflujo durante 3 horas. La monitorización por CCF mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se recogió en DCM y se sometió a purificación cromatográfica con EtOAc/hexano (10:90 a 80:20) dando (R)-4-(6-(*trans*-4-fenil-ciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (160 mg, rendimiento del 97 %). CL-EM 402,28 ([M+1]⁺, 100 %).

55 [0147] La mezcla de (R)-4-(6-(*cis*-4-fenil-ciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (160 mg, 0,00040 moles) e hidróxido de litio (100 mg, 0,0044 moles) en etanol (4 ml, 0,08 moles) y agua (0,9 ml, 0,05 moles) se calentó a reflujo durante la noche. La CL-EM mostró reacción completa. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre agua y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo ampliamente con CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. El residuo concentrado se recogió en DCM y se sometió a purificación cromatográfica con CH₂Cl₂/MeOH (10:90 a 80:20) dando el producto. Una purificación final sobre Gilson HPLC 0,1 % de TFA-ACN/H₂O

dio el producto como un sólido blanco (62,0 mg, rendimiento del 41 %). CL-EM 359,33 ($[M-NH_2]^+$, 100 %). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,71 (d a, J = 13,1 Hz, 2 H), 1,78 (s, 3 H), 1,83 (d a, J = 14,7 Hz, 2 H), 1,98 (dd, J = 13,7, 11,1 Hz, 2 H), 2,24 (d, J = 12,6 Hz, 2 H), 2,67 (dd, J = 11,6, 11,5 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,84 (s a, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 6H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,85 (m, 3H).

5

Ejemplo 31: (R)-2-Amino-2-(6-(*cis*-4-fenilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0148] Una mezcla de (R)-4-(6-(*cis*-4-fenil-ciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 30, 71,4 mg 0,000178 moles), N-yodosuccinimida (44,8 mg, 0,000199 moles) y tetracloruro de circonio (6,2 mg, 0,000027 moles) en cloruro de metileno (1,46 ml, 0,0228 moles) se calentó a reflujo bajo Ar en un vial durante 6 h. La CL-EM mostró que la reacción estaba completa. El precipitado se separó por filtración y el residuo se purificó con columna Isco eluida con EtOAc en hexano del 0 al 40 % dando (R)-4-(6-(*trans*-4-fenil-ciclohexiloxi)-5-yodonaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona como un sólido (81,0 mg, rendimiento del 86 %). CL-EM 528,27 ($[M+1]$, 80 %).

[0149] A una disolución de (R)-4-(6-(*cis*-4-fenil-ciclohexiloxi)-5-yodonaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (81,0 mg, 0,154 mmoles), hexametilfosforamida (0,13 ml, 0,77 mmoles) y yoduro de cobre (I) (44 mg, 0,23 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,8 ml, 10 mmoles) se añadió fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (0,10 ml, 0,77 mmoles). La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite™. Después de lavar con agua, el disolvente se evaporó y se separó cromatográficamente con EtOAc y hexano, dando (R)-4-(6-(*trans*-4-fenil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometilnaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (46,7 mg, rendimiento del 65 %). CL-EM 470,28 ($[M+1]$, 80 %).

[0150] La mezcla de (R)-4-(6-(*cis*-4-fenil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometilnaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (46,7 mg, 0,0000995 moles) e hidróxido de litio (26 mg, 0,0011 moles) en etanol (2 ml, 0,04 moles) y agua (0,4 ml, 0,02 moles) se calentó a reflujo durante la noche. La CL-EM mostró reacción completa. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre agua y CH_2Cl_2 . La fase acuosa se extrajo ampliamente con CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo concentrado se recogió en DCM y se sometió a purificación cromatográfica con $CH_2Cl_2/MeOH$ (10:90 a 80:20) dando el producto como un sólido blanco (22,1 mg, rendimiento del 50 %). CL-EM 427,26 ($[M-NH_2]^+$, 100 %). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,52 (s, 3 H), 1,67 (d a, J = 11,8 Hz, 2 H), 1,82 (dd, J = 13,4, 13,1 Hz, 2 H), 2,02 (ddd, J = 13,1, 12,8, 3,0 Hz, 2 H), 2,20 (d, J = 14,8 Hz, 2 H), 2,65 (ddd, J = 12,2, 12,2, 3,8 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,01 (s a, 1H), 7,14-7,30 (m, 5H), 7,50 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 9,3 Hz, 1 H).

Ejemplo 32 preparativo: (R)-4-{6-[4-(1,1-Dimetilpropil)-ciclohexiloxi]-naftalen-2-il}-4-metiloxazolidin-2-ona

[0151] A una mezcla de (R)-4-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 300,0 mg, 1,233 mmoles) y 4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexanol (252 mg, 1,48 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml, 60 mmoles) se añadió trifenilfosfina unida a polímero (1,07 g, 1,97 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,388 ml, 1,97 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El material insoluble se pasó sobre un lecho de CELITE™ y se lavó con acetato de etilo. Después de concentrarse el disolvente, el residuo se purificó con columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo en hexanos del 0 al 40 % dando 410 mg de precipitado blanco, (R)-4-{6-[4-(1,1-dimetilpropil)-ciclohexiloxi]-naftalen-2-il}-4-metiloxazolidin-2-ona (rendimiento del 84 %). EM: m/z = 396,30 M+H.

45

Ejemplo 33 preparativo: (R)-4-{6-[*trans*-4-(1,1-Dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-5-yodo-naftalen-2-il}-4-metil-oxazolidin-2-ona

[0152] Una mezcla de N-yodosuccinimida (204,77 mg, 0,91016 mmoles), (R)-4-{6-[*trans*-4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-naftalen-2-il}-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 32, 300,00 mg, 0,75847 mmoles) y tetracloruro de circonio (35,3 mg, 0,152 mmoles) en cloruro de metileno (10,00 ml) se agitó a ta durante 2,5 h. La CL-EM mostró que la reacción estaba completa. La disolución se purificó con 4 g de columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo en hexanos del 10 al 50 % dando 100 mg de precipitado blanco, (R)-4-{6-[*trans*-4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-5-yodo-naftalen-2-il}-4-metil-oxazolidin-2-ona (rendimiento del 20 %). EM: m/z = 522,20 M+H.

55

Ejemplo 34 preparativo: (R)-4-{6-[*trans*-4-(1,1-Dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-5-trifluorometil-naftalen-2-il}-4-metil-oxazolidin-2-ona

[0153] A una disolución de (R)-4-{6-[*trans*-4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-5-yodo-naftalen-2-il}-4-metil-

oxazolidin-2-ona (Ejemplo 33, 100,00 mg, 0,19178 mmoles), hexametilfosforamida (0,1685 ml, 0,9589 mmoles) y yoduro de cobre (I) (54,79 mg, 0,2877 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (0,1258 ml, 0,9589 mmoles). La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. La disolución se diluyó con EtOAc y se lavó con agua 3x. Después, el disolvente se concentró y el residuo se purificó con columna (4 g de gel de sílice) y se eluyó con EtOAc en hexanos del 0 al 50 % dando 35 mg de precipitado blanco, (R)-4-{6-[*trans*-4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-5-trifluorometil-naftalen-2-il}-4-metil-oxazolidin-2-ona (rendimiento del 39 %). EM: m/z = 464,30 M+H.

Ejemplo 35: (R)-2-Amino-2-{6-[*trans*-4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-5-trifluorometil-naftalen-2-il}-propan-1-ol

[0154] Una mezcla de (R)-4-{6-[*trans*-4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-5-trifluorometil-naftalen-2-il}-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 34, 33,00 mg, 0,07119 mmoles) en hidróxido de litio 4,2 M en una mezcla de disolventes de agua (0,9 ml) y etanol (0,9 ml) se calentó a 80 °C durante la noche. La disolución se concentró y el residuo se repartió entre cloruro de metileno (4 ml) y agua (2 ml). La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró dando 28 mg de precipitado blanco, (R)-2-amino-2-{6-[*trans*-4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-5-trifluorometil-naftalen-2-il}-propan-1-ol (rendimiento del 90 %). EM: m/z = 421,30 M-16. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,74-0,89 (m, 10 H), 1,04 - 1,22 (m, 2H), 1,22 - 1,35 (m, 2 H), 1,43 - 1,61 (m, 5H), 1,82 (d, J = 11,29 Hz, 2H), 2,18 (d, J = 12,80 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,63 - 3,82 (m, 2H), 4,23 - 4,36 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,61 (dd, J = 9,16, 1,88 Hz, 1H), 7,82 - 7,95 (m, 2H), 8,19 (d, J = 7,78 Hz, 1H).

Ejemplo 36 preparativo: (R)-4-Metil-4-(6-(4-pentilciclohexiloxi)naftalen-2-il)oxazolidin-2-ona

[0155] Se añadió (R)-4-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 0,3303 g, 0,001358 moles) a un vial de 40 ml tapado equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió 4-pentil-ciclohexanol (0,277 g, 0,00163 moles), seguido de tetrahidrofurano (6,00 ml, 0,0740 moles). Entonces se añadió trifenilfosfina unida a polímero (1,17 g, 0,00217 moles) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Entonces se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,428 ml, 0,00217 moles) y la mezcla se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó en acetato de etilo, se filtró a través de Celite™, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-5 % de MeOH en diclorometano) dando 0,3672 g del compuesto del título (rendimiento del 68 %).

Ejemplo 37: (R)-2-Amino-2-(6-(4-pentilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0156] Se disolvió (R)-4-metil-4-(6-(4-pentilciclohexiloxi)naftalen-2-il)oxazolidin-2-ona (Ejemplo 36, 0,3672 g, 0,0009284 moles) en etanol (5,00 ml, 0,0856 moles) en un vial de EPA de 40 ml tapado equipado con una barra de agitación. Se añadió hidróxido de litio 4,2 M, monohidratado en agua (2,00 ml), y la mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. El análisis de CCF mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se concentró a sequedad a vacío. El producto se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) y se lavó con agua (2x 5 ml). Las fases se separaron (cartucho separador de fases) y la fase orgánica se concentró a sequedad y se purificó por HPLC dando 0,467 g del compuesto del título (rendimiento del 14 %). EM: m/z = 353,36 [M-NH₂]⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 0,90 - 0,98 (m, 3 H), 1,10 - 1,24 (m, 1 H), 1,26 - 1,54 (m, 8 H), 1,58 - 1,74 (m, 2 H), 1,80 (s, 3 H), 1,86 - 1,95 (m, 2 H), 2,03 - 2,13 (m, 2 H), 2,20 - 2,29 (m, 2 H), 3,80 - 3,87 (m, 1 H), 3,91 - 3,97 (m, 1 H), 4,36 - 4,79 (m, 1 H, relación 1:1), 7,17 - 7,26 (m, 1 H, relación 1:1), 7,28 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,78, 2,01 Hz, 1 H), 7,80 - 7,90 (m, 3 H)

Ejemplo 38 preparativo: (R)-4-Metil-4-(6-(4-propilciclohexiloxi)naftalen-2-il)oxazolidin-2-ona

[0157] Se disolvió (R)-4-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 0,301 g, 0,00124 moles) en tetrahidrofurano (5,00 ml, 0,0616 moles). Se añadieron 4-propilciclohexanol (0,211 g, 0,00148 moles) y trifenilfosfina unida a polímero (1,07 g, 0,00198 moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Entonces se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,390 ml, 0,00198 moles) y la mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Celite™, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-30 % de EtOAc en cloruro de metileno) dando 0,4942 g del producto del título (rendimiento del 109 %).

Ejemplo 39: (R)-2-Amino-2-(6-(4-propilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0158] Se disolvió (R)-4-metil-4-(6-(4-propilciclohexiloxi)naftalen-2-il)oxazolidin-2-ona (Ejemplo 38, 0,4786 g, 0,001302 moles) en etanol (5,00 ml, 0,0856 moles) en un vial de 40 ml tapado equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió hidróxido de litio 4,2 M, monohidratado en agua (2,8 ml), y la mezcla se calentó durante la noche a 80 °C. El análisis de CCF mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró a

vacío. El producto se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) y se lavó con agua (2 x 5 ml). Las fases se separaron (cartucho separador de fases) y la fase orgánica se concentró a vacío y se purificó por HPLC dando 0,418 g del compuesto del título (rendimiento del 9 %). EM: $m/z = 325,35$ $[M-NH_2]^+$. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 0,95 (t, J = 7,28 Hz, 3 H), 1,10-1,23 (m, 1 H), 1,25 - 1,33 (m, 2 H), 1,35 - 1,51 (m, 5 H), 1,57 - 1,74 (m, 3 H), 1,80 (s, 3 H), 1,87 - 1,95 (m, 1 H), 2,04 - 2,13 (m, 2 H), 2,21 - 2,28 (m, 1H), 3,80 - 3,86 (m, 1 H), 3,91-3,97 (m, 1 H), 4,36 - 4,46 (m, 0,3 H), 4,73 - 4,78 (m, 0,7 H), 7,19 (dd, J = 8,91, 2,38 Hz, 0,3 H), 7,24 (dd, J = 8,91, 2,38 Hz, 0,7 H), 7,28 (d, J = 2,26 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J = 8,78, 2,01 Hz, 1 H), 7,80 - 7,90 (m, 3 H).

Ejemplo 40 preparativo: (R)-4-Metil-4-(6-(*cis*-4-metilciclohexiloxi)naftalen-2-il)oxazolidin-2-ona

[0159] Se disolvió (R)-4-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 0,3144 g, 0,001292 moles) en tetrahidrofurano (5,00 ml, 0,0616 moles) en un vial de 40 ml tapado. Se añadieron *trans*-4-metil-ciclohexanol (0,177 g, 0,00155 moles) y trifenilfosfina unida a polímero (1,12 g, 0,00207 moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,407 ml, 0,00207 moles) y la mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Celite™, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-30 % de EtOAc en cloruro de metileno) dando 0,3059 g del compuesto del título (rendimiento del 69 %).

Ejemplo 41: (R)-2-Amino-2-(6-(*cis*-4-metilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0160] A una disolución de (R)-4-metil-4-[6-(*cis*-4-metil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 40, 0,4420 g, 0,001302 moles) en etanol (5,00 ml, 0,0856 moles) en un vial de 40 ml tapado se añadió hidróxido de litio 4,2 M, monohidratado en agua (2,8 ml). La mezcla se calentó durante la noche a 80 °C. El análisis de CCF mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se concentró a sequedad a vacío. Se añadieron cloruro de metileno (5 ml) y agua (5 ml) y las fases se separaron (2X). La fase orgánica se concentró a vacío y se purificó por HPLC dando 0,0233 g del compuesto del título (rendimiento del 6 %). EM: $m/z = 297,29$ $[M-NH_2]^+$. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 0,98 (d, J = 6,02 Hz, 3 H), 1,40 - 1,51 (m, 2 H), 1,51 - 1,60 (m, 3 H), 1,64 - 1,74 (m, 2 H), 1,79 (s, 3 H), 2,03 - 2,14 (m, 2 H), 3,83 (d, J = 11,55 Hz, 1 H), 3,93 (d, J = 11,55 Hz, 1 H), 4,69 - 4,77 (m, 1 H), 7,23 (dd, J = 8,91, 2,38 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 2,51 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J = 8,78, 2,01 Hz, 1 H), 7,79-7,89 (m, 3 H)

Ejemplo 42 preparativo: (R)-4-[6-(*cis*-4-Etil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona

[0161] Se añadió (R)-4-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 0,3594 g, 0,001477 moles) a un vial de 40 ml tapado. Se añadió *trans*-4-etilciclohexanol (0,227 g, 0,00177 moles), seguido de tetrahidrofurano (6,00 ml, 0,0740 moles). Se añadió trifenilfosfina unida a polímero (1,28 g, 0,00236 moles) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,465 ml, 0,00236 moles) y la mezcla se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó en acetato de etilo, se filtró a través de Celite™, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-20 % de EtOAc en cloruro de metileno) dando 0,4603 g del compuesto del título (rendimiento del 88 %).

Ejemplo 43: (R)-2-Amino-2-(6-(*cis*-4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0162] Se disolvió (R)-4-[6-(*cis*-4-etil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 42, 0,4603 g, 0,001302 moles) en etanol (5,00 ml, 0,0856 moles) en un vial de 40 ml tapado equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió hidróxido de litio 4,2 M, monohidratado en agua (2,8 ml), y la mezcla se calentó durante la noche a 80 °C. El análisis de CCF mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se concentró a sequedad a vacío. Se añadieron cloruro de metileno (5 ml) y agua (5 ml) y las fases se separaron por cartucho separador de fases. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC dando 0,038 g del compuesto del título (rendimiento del 9 %). EM: $m/z = 311,26$ $[M-NH_2]^+$. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 0,95 (t, J = 7,15 Hz, 3 H), 1,28 - 1,38 (m, 3 H), 1,39 - 1,50 (m, 2 H), 1,58 - 1,74 (m, 4 H), 1,80 (s, 3 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H), 3,83 (d, J = 11,55 Hz, 1 H), 3,94 (d, J = 11,55 Hz, 1H), 4,76 (s a, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 8,91, 1,88 Hz, 1 H), 7,82 - 7,88 (m, 3 H)

Ejemplo 44 preparativo: (R)-4-Metil-4-(6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)oxazolidin-2-ona

[0163] Se disolvió (R)-4-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 0,1042 g, 0,0004284 moles) en tetrahidrofurano (5,00 ml, 0,0616 moles) en un vial de 40 ml tapado. Se añadió 4-trifluorometilciclohexanol (0,101 g, 0,000600 moles), seguido de trifenilfosfina (0,180 g, 0,000685 moles), y la mezcla se sometió a reflujo durante 5 minutos. Entonces se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,135 ml, 0,000685 moles) y la mezcla se

calentó a reflujo durante la noche. El análisis de CCF mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se concentró a sequedad a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-20 % de EtOAc en cloruro de metileno).

Ejemplo 45: (R)-2-Amino-2-(6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

5 **[0164]** Se disolvió (R)-4-metil-4-(6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)oxazolidin-2-ona (Ejemplo 44, 0,1442 g, 0,0003665 moles) en etanol (1,00 ml, 0,0171 moles) en un vial tapado equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió hidróxido de litio 4,2 M, monohidratado en agua (1,00 ml), y la mezcla se calentó durante la noche a 80 °C con agitación. El análisis de CCF mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se
10 concentró a sequedad a vacío. Se añadieron agua (3 ml) y cloruro de metileno (3 ml) y las fases se separaron (2x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío y se purificaron por HPLC dando el compuesto del título como una sal de TFA en 0,0388 g (rendimiento del 29 %). EM: m/z = 351,41 [M-NH₂]⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 1,48 - 1,65 (m, 2 H), 1,75 - 1,80 (m, 4 H), 2,04 - 2,11 (m, 2 H), 2,17 - 2,25 (m, 2 H), 2,33 (d, J = 11,04 Hz, 2 H), 3,79 - 3,85 (m, 1 H), 3,90 - 3,95 (m, 1 H), 4,41 - 4,83 (m, 1 H, relación 2:1), 7,16 - 7,27 (m, 1 H, relación 2:1) 7,29 - 7,32 (m,
15 1 H), 7,52 (dd, J = 8,66, 2,13 Hz, 1 H), 7,79 - 7,88 (m, 3 H)

Ejemplo 46 preparativo: (R)-4-(6-(4,4-Dimetilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

[0165] A una mezcla de 4,4-dimetilciclohexanol (63,2 mg, 0,000493 moles), (R)-4-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 100 mg, 0,0004 moles), trifenilfosfina (129 mg, 0,000493 moles) y tetrahidrofurano (4 ml, 0,05 moles) se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,0971 ml, 0,000493 moles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con 5 % de ácido cítrico y salmuera, luego se secó con sulfato de magnesio y se concentró. El bruto se recogió en DCM y se sometió a purificación en CombiFlash de ISCO con EtOAc/hexano (0-70) dando el producto.

Ejemplo 47: (R)-2-Amino-2-(6-(4,4-dimetilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0166] La mezcla de (R)-4-(6-(4,4-dimetilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 46) e hidróxido de litio (45 mg, 0,0019 moles) en etanol (1,1 ml, 0,019 moles) y agua (0,37 ml, 0,021 moles) se calentó a reflujo durante la noche. El producto en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase de acetato de etilo se concentró y el bruto se recogió en metanol y se purificó por HPLC. EM: m/z = 311,2 [M-NH₂]⁺

Ejemplo 48 preparativo: (R)-4-(6-(trans-4-terc-Butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

35 **[0167]** Se disolvió (R)-4-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 0,0509 g, 0,000209 moles) en tetrahidrofurano (3,00 ml, 0,0370 moles) en un vial de EPA de 40 ml tapado equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió *cis*-4-terc-butilciclohexanol (0,0392 g, 0,000251 moles), seguido de trifenilfosfina (0,0878 g, 0,000335 moles) y la reacción se calentó a reflujo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,0659 ml, 0,000335 moles) y la reacción se calentó a reflujo durante la noche con agitación. El análisis de CCF mostró que la reacción
40 estaba completa. La mezcla se concentró a vacío. El producto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-30 % de EtOAc en cloruro de metileno) dando 0,3141 g del compuesto del título (rendimiento del 66 %).

Ejemplo 49: (R)-2-Amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

45 **[0168]** Se disolvió (R)-4-[6-(4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 48, 0,03878 g, 0,0001016 moles) en etanol (1,00 ml, 0,0171 moles) en un vial de 40 ml tapado equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió hidróxido de litio 4,2 M, monohidratado en agua (1,00 ml), y la reacción se sometió a reflujo durante la noche. El análisis de CCF mostró que la reacción estaba completa. El disolvente se eliminó a vacío. El producto se diluyó en cloruro de metileno (5 ml) y se añadió agua (5 ml). Las fases se separaron y la fase
50 orgánica se concentró entonces a sequedad a vacío, y se purificó por HPLC dando 0,0048 g del compuesto del título (rendimiento del 13 %). EM: m/z = 339,47 [M-NH₂]⁺

Ejemplo 50 preparativo: (R)-4-(6-(trans-4-terc-Butilciclohexiloxi)-5-yodonaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

55 **[0169]** Se disolvió (R)-4-[6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 48, 0,4719 g, 0,001237 moles) en cloruro de metileno (5,00 ml, 0,0780 moles) en un vial de 40 ml. Se añadieron N-yodosuccinimida (0,312 g, 0,00138 moles) y tetracloruro de circonio (0,043 g, 0,00018 moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas la reacción estaba completa. La mezcla se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-60 % de EtOAc en hexanos) dando 0,112 g del compuesto del título

(rendimiento del 42 %).

Ejemplo 51 preparativo: (R)-4-(6-(*trans*-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

5 **[0170]** Se disolvió (R)-4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-yodonaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 50, 0,2123 g, 0,0004184 moles) en N,N-dimetilformamida (2 ml, 0,03 moles) en un vial tapado equipado con una barra de agitación magnética. La disolución se lavó con nitrógeno durante varios minutos y se desgasificó mediante vacío. Entonces se añadió hexametilfosforamida (0,364 ml, 0,00209 moles), seguido de yoduro de cobre (I) (0,120 g, 0,000628 moles) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. De nuevo, la mezcla se desgasificó y se lavó con nitrógeno, luego se añadió fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (0,266 ml, 0,00209 moles) y la mezcla se calentó a 80 °C bajo nitrógeno. Después de 2,5 horas, el análisis de HPLC y CL-EM mostró que todo el material de partida se había consumido. El disolvente se eliminó a vacío. El producto se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-60 % de EtOAc en hexanos) dando 0,1771 g del compuesto del título (rendimiento del 15 47 %).

Ejemplo 52: (R)-2-Amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0171] Se disolvió (R)-4-[6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilnaftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 51, 0,3341 g, 0,0007433 moles) en etanol (3,00 ml, 0,0514 moles) en un vial tapado de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió hidróxido de litio 4,2 M, monohidratado en agua (3,00 ml), y la mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. El análisis de HPLC y CL-EM mostró que la reacción estaba completa. El disolvente se eliminó a vacío. Se añadieron cloruro de metileno (5 ml) y agua (5 ml) y las fases se separaron. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío y se purificaron por HPLC dando el compuesto del título como una sal de TFA en 0,105 g (rendimiento del 33 %). EM: m/z = 407,38 [M-NH₂]⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 0,93 (s, 9 H), 1,10 - 1,31 (m, 3 H), 1,58 (d, J = 12,55 Hz, 2 H), 1,81 (s, 3 H), 1,89 - 1,98 (m, 2 H), 2,20 - 2,29 (m, 2 H), 3,82-3,88 (m, 1 H), 3,92 - 4,00 (m, 1 H), 4,38 - 4,48 (m, 1 H), 7,40 (d, J = 8,78 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J = 9,04, 2,01 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 9,04 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 9,04 Hz, 1 H).

30 **Ejemplo 53 preparativo: Éster *terc*-butílico del ácido {5-[6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il}-carbámico**

[0172] Se suspendieron éster *terc*-butílico del ácido [5-(6-hidroxinaftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il]-carbámico (Ejemplo 13, 498 mg, 0,00133 moles, Apex), PS-trifenilfosfina (3,00 mmoles/g de carga, 689 mg, 0,00207 moles, Aldrich) en tetrahidrofurano (10 ml, Acros), luego se añadieron *trans*-4-butilciclohexanol (0,255 g, 0,00163 moles, Synthon) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,315 ml, 0,00160 moles, Acros). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 d, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró y el producto en bruto se recogió en cloruro de metileno y se sometió a purificación por cromatografía en gel de sílice dando el compuesto del título con un rendimiento de 353 mg (52 %).

40 **Ejemplo 54 preparativo: Éster *terc*-butílico del ácido {5-[6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)-5-yodo-naftalen-2-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il}-carbámico**

[0173] Una disolución de éster *terc*-butílico del ácido {5-[6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il}-carbámico (Ejemplo 53, 0,101 g, 0,000197 moles) y N-yodosuccinimida (56 mg, 0,00025 moles, Acros) en cloruro de metileno (3,0 ml, 0,047 moles, Acros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de Argón. A ésta se añadió tetracloruro de circonio (14 mg, 0,000060 moles, Strem). Después de 5 min, la mezcla de reacción se evaporó, luego se diluyó con cloruro de metileno, se añadió gel de sílice y el disolvente se evaporó. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice dando el producto con un rendimiento de 111 mg (88 %).

50 **Ejemplo 55 preparativo: Éster *terc*-butílico del ácido {5-[6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il}-carbámico**

[0174] A una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido {5-[6-(*cis*-4-Butil-ciclohexiloxi)-5-yodo-naftalen-2-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il}-carbámico (Ejemplo 54, 149 mg, 0,234 mmoles), hexametilfosforamida (0,206 ml, 1,17 mmoles, Aldrich) y yoduro de cobre (I) (78 mg, 0,41 mmoles, Aldrich) en N,N-dimetilformamida (1,00 ml, Acros) se añadió fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (0,154 ml, 1,17 mmoles, Aldrich). La mezcla se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de Argón durante la noche. La reacción se evaporó a presión reducida (quedó algo de disolvente), entonces se diluyó con cloruro de metileno. Se añadió gel de sílice y el disolvente se eliminó. El material se purificó

por cromatografía en gel de sílice dando el producto con un rendimiento de 92 mg (68 %).

Ejemplo 56: Sal de cloruro de hidrógeno de 2-amino-2-[6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propano-1,3-diol

5

[0175] Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido {5-[6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il}-carbámico (Ejemplo 55, 92 mg, 0,00016 moles) en metanol (4,0 ml, Acros), seguido de la adición de 1 M de cloruro de hidrógeno en agua (4,0 ml, Fisher). Entonces, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró parcialmente a presión reducida y la suspensión acuosa resultante se liofilizó dando el producto como sal de HCl (64 mg, 100 %). EM: m/z = 462,30 M+Na+. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ - CD₃OD) δ ppm 8,24 (d, J=9,0Hz, 1H) 7,98 (d, J=9,0Hz, 1H) 7,90 (s, 1H) 7,54 (d, J=9,3Hz, 1H) 7,31 (d, J=9,0Hz, 1H) 4,79-4,74 (m, 1H) 4,10 (d, J=12,3Hz, 2H) 4,02 (d, J=12,3Hz, 2H) 2,06-1,97 (m, 2H) 1,64-1,48 (m, 4H) 1,48-1,35 (m, 2H) 1,35-1,16 (m, 7H) 0,87 (t, J=6,0Hz, 3H). RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ ppm -52,53

15 Ejemplo 57: 2-Amino-2-[6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)-5-yodo-naftalen-2-il]-propano-1,3-diol, sal de cloruro de hidrógeno

[0176] El compuesto del título se preparó a partir de éster *terc*-butílico del ácido {5-[6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)-5-yodo-naftalen-2-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il}-carbámico (Ejemplo 54) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 56. EM: m/z = 520,20 M+Na+. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ - CD₃OD) δ ppm 8,16 (d, J=9,0 Hz, 1H) 7,83-7,77 (m, 2H) 7,51 (d, J=9,0 Hz, 1H) 7,20 (d, J=8,8 Hz, 1H) 4,32-4,19 (m, 1H) 4,08 (dd, J=4,3,12,6Hz, 2H) 4,01 (dd, J=4,3,12,0Hz, 2H) 2,22-2,13 (m, 2H) 1,90-1,73 (m, 2H) 1,62-1,45 (m, 2H) 1,25-1,03 (m, 3H) 0,87-0,78 (m, 9H).

25 Ejemplo 58 preparativo: Éster *terc*-butílico del ácido {5-[6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il}-carbámico

[0177] El compuesto del título se preparó a partir de *cis*-4-*terc*-butilciclohexanol y éster *terc*-butílico del ácido {5-(6-hidroxinaftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il}-carbámico (Ejemplo 13) con un rendimiento del 42 % según el procedimiento del Ejemplo 53.

30

Ejemplo 59 preparativo: Éster *terc*-butílico del ácido {5-[6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-yodonaftalen-2-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il}-carbámico

[0178] El compuesto del título se preparó a partir de éster *terc*-butílico del ácido {5-[6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il}-carbámico (Ejemplo 58) con un rendimiento del 79 % según el procedimiento del Ejemplo 54.

40 Ejemplo 60 preparativo: Éster *terc*-butílico del ácido {5-[6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilnaftalen-2-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il}-carbámico

[0179] El compuesto del título se preparó a partir de éster *terc*-butílico del ácido {5-[6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-yodonaftalen-2-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il}-carbámico (Ejemplo 59) con un rendimiento del 67 % según el procedimiento del Ejemplo 55.

45 Ejemplo 61: 2-Amino-2-[6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propano-1,3-diol, sal de cloruro de hidrógeno

[0180] El compuesto del título se preparó a partir de éster *terc*-butílico del ácido {5-[6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilnaftalen-2-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il}-carbámico (Ejemplo 60) con un rendimiento del 88 % según el procedimiento del Ejemplo 56. EM: m/z = 462,30 M+Na+. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃- CD₃OD) δ ppm 8,21 (d, J=7,5 Hz, 1H) 7,96 (d, J=9,3 Hz, 1H) 7,89 (d, J=2,3Hz, 1H) 7,53 (dd, J=2,3,9,3 Hz, 1H) 7,32 (d, J=9,3 Hz, 1H) 4,34-4,23 (m, 1H) 4,07 (d, J=12,0 Hz, 2H) 4,01 (d, J=12,0 Hz, 2H) 2,18-2,09 (m, 2H) 1,88-1,74 (m, 2H) 1,56-1,42 (m, 2H) 1,25-0,98 (m, 3H) 0,87-0,75 (m, 9H), RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃ - CD₃OD) δ ppm -52,56

55 Ejemplo 61A de referencia: Ácido 2-amino-2-[6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propano-1,3-difosfórico

[0181] El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-2-[6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propano-1,3-diol (Ejemplo 61) análogamente a los procedimientos de los Ejemplos 18-21.

Ejemplo 62: 2-Amino-2-[6-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propano-1,3-diol, sal de cloruro de hidrógeno

- 5 **[0182]** El compuesto del título se preparó a partir de éster *terc*-butílico del ácido {5-[6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il}-carbámico (Ejemplo 58) con un rendimiento del 82 % según el procedimiento del Ejemplo 56. EM: m/z = 394,30 M+Na⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 7,77 (s, 1H) 7,75-7,70 (m, 2H) 7,42 (d, J=8,8 Hz, 1H) 7,12 (dd, J=2,1, 9,2 Hz, 1H) 7,10 (s, 1H) 4,29-4,19 (m, 1H) 4,07 (d, J=12,3Hz, 2H) 4,00 (d, J=12,3Hz, 2H) 2,26-2,17 (m, 2H) 1,90-1,81 (m, 2H) 1,46-1,30 (m, 2H) 1,24-0,99 (m, 3H) 0,87-10 0,76 (m, 9H).

Ejemplo 63: 2-Amino-2-[6-(trans-4-terc-butil-cydohexiloxi)-5-yodo-naftalen-2-il]-propano-1,3-diol, sal de cloruro de hidrógeno

- 15 **[0183]** El compuesto del título se preparó a partir de éster *terc*-butílico del ácido {5-[6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-yodonaftalen-2-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il}-carbámico (Ejemplo 59) con un rendimiento del 92 % según el procedimiento del Ejemplo 56. EM: m/z = 520,20 M+Na⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 8,16 (d, J=9,0 Hz, 1H) 7,83-7,77 (m, 2H) 7,51 (d, J=9,0 Hz, 1H) 7,20 (d, J=8,8 Hz, 1H) 4,32-4,19 (m, 1H) 4,08 (dd, J=4,3,12,6Hz, 2H) 4,01 (dd, J=4,3,12,0Hz, 2H) 2,22-2,13 (m, 2H) 1,90-1,73 (m, 2H) 1,62-1,45 (m, 2H) 1,25-1,03 (m, 20 3H) 0,87-0,78 (m, 9H).

Ejemplo 64 preparativo: Éster *terc*-butílico del ácido {5-[6-(trans-3-Benciloximetilciclobutoxi)naftalen-2-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il}-carbámico

- 25 **[0184]** A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido [5-(6-Hidroxinaftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il]-carbámico (Ejemplo 13, 30,0 mg, 0,0000723 moles), *cis*-3-benciloximetil-ciclobutanol (13,9 mg, 0,0000723 moles) y trietilfosfina (22,8 mg, 0,0000868 moles) en THF (2 ml) se añadió gota a gota una disolución de azodicarboxilato de diisopropilo (18,7 mg, 0,0000868 moles) en THF (1 ml) a 23 °C. Entonces, la mezcla de reacción se dejó con agitación a 23 °C durante 2 días. El disolvente se eliminó, y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía (SiO₂, 4 30 g, acetato de etilo 0-35 %) dando un producto puro (18 mg, 45 %). EM (ES, M-113): 434,30.

Ejemplo 65: Clorhidrato de 2-amino-2-(6-trans-[3-(benciloximetil)ciclobutoxi]]naftalen-2-il)propano-1,3-diol

- [0185]** Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido {5-[6-(3-benciloximetilciclobutoxi)-naftalen-2-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il}-carbámico (Ejemplo 64) 18,0 mg, 0,0000329 moles) en metanol (1,0 ml, 0,025 moles), seguido de 6 M de cloruro de hidrógeno en agua (1,0 ml). Entonces, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 30 minutos dando un producto limpio (15,0 mg, 100 %). EM (ES, M + Na⁺): 430,30. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,78 - 7,86 (m, 35 3H), 7,50 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,43 (m, 5H), 7,15 (dt, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,89 - 4,95 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,07 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,65 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,33 - 3,39 40 (m, 1H), 2,41 - 2,50 (m, 2H), 2,27 - 2,38 (m, 2H).

Ejemplo 66: Clorhidrato de 2-amino-2-(6-cis-[3-(benciloximetil)ciclobutoxi]]naftalen-2-il)propano-1,3-diol

- [0186]** El compuesto del título se preparó a partir de éster *terc*-butílico del ácido [5-(6-hidroxinaftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il]-carbámico (Ejemplo 13) y *trans*-3-benciloximetil-ciclobutanol según los procedimientos de los Ejemplos 64 y 65. EM (ES, M + Na⁺): 430,30. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,78 - 7,88 (m, 3H), 7,50 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 4H), 7,25 - 7,32 (m, 1H), 7,10 - 7,19 (m, 2H), 4,71 - 4,80 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,08 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,95 - 4,01 (m, J = 11,3 Hz, 2H), 3,54 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,63 - 2,74 (m, 2H), 2,33 - 2,43 (m, 0H), 1,89 - 2,02 (m, 2H).

Ejemplo 67 preparativo: 5-(6-Benciloxi-5-yodo-naftalen-2-il)-2,2-dimetil-5-nitro-1,3-dioxinano

- [0187]** A una disolución de 5-(6-benciloxinaftalen-2-il)-2,2-dimetil-5-nitro-1,3-dioxinano (Ejemplo 13, 2,25 g, 0,00572 moles) en cloruro de metileno (250 ml, 3,9 moles) se añadió N-yodosuccinimida (1,42 g, 0,00629 moles), 55 seguido de tetracloruro de circonio (0,20 g, 0,00086 moles) a 23 °C. Entonces, la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 55 °C durante 4 horas. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a 23 °C, y la mayoría del disolvente se eliminó a vacío. El sólido se eliminó mediante filtración a través de una almohadilla de CELITE™. Entonces, la mezcla se cargó sobre una columna (SiO₂, 120 g, 0-50 % de acetato de etilo/hexanos) dando un producto puro (2,53 g, 85 %). EM (ES, M + Na⁺): 542,30.

Ejemplo 68 preparativo: 5-(6-(Benciloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-2,2-dimetil-5-nitro-1,3-dioxinano

[0188] Se dispuso 5-(6-benciloxi-5-yodo-naftalen-2-il)-2,2-dimetil-5-nitro-1,3-dioxinano (Ejemplo 67, 100 mg, 0,0002 moles), yoduro de cobre (I) (55,0 mg, 0,000289 moles) en un vial, y se purgó con N₂. Se añadió N,N-dimetilformamida (0,8 ml, 0,01 moles), seguido de hexametilfosforamida (172 mg, 0,000963 moles). Se añadió gota a gota fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (185 mg, 0,000963 moles) a 23 °C. Entonces, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 10 horas. Se formó el producto deseado. Se obtuvo un producto puro después de la cromatografía (SiO₂, acetato de etilo/hexanos) (53 mg, 60 %). EM (ES, M + Na⁺): 484,30.

Ejemplo 69 preparativo: 5-(6-(Benciloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-ilamina

[0189] Se disolvió 5-(6-(benciloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-2,2-dimetil-5-nitro-1,3-dioxinano (Ejemplo 68, 2,00 g, 0,00433 moles) en ácido acético (20 ml, 0,4 moles), seguido de cinc (2,834 g, 0,04334 moles) en pequeñas porciones a 23 °C. Entonces, la mezcla de reacción se dejó con agitación a 23 °C durante 4 horas. El exceso de ácido acético se eliminó, y el residuo se trató con DCM, y se filtró. Entonces, la fase orgánica se trató con NaOH (2 N, 2 ml) y se separó. La fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), y luego se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente dio un producto puro (1,88 g, 100 %). EM (ES, M+1): 432,30.

Ejemplo 70 preparativo: 5-(6-Hidroxi-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo

[0190] Se disolvió 5-(6-benciloxi-5-trifluorometil-naftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-ilamina (Ejemplo 69, 1,50 g, 0,00348 moles) en cloruro de metileno (120 ml, 1,9 moles), seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,14 g, 0,00522 moles). Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a -10 °C y se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,908 ml, 0,00522 moles). Entonces, la mezcla de reacción se calentó a 23 °C y se dejó con agitación durante 10 horas, se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo adicional (mismas cantidades), y entonces la mezcla de reacción se dejó con agitación durante 20 horas adicionales. Entonces, la mezcla de reacción se inactivó con K₂CO₃ (saturado) y se lavó con agua (100 ml) y salmuera, y luego se secó sobre MgSO₄. Entonces, el producto se purificó por cromatografía (SiO₂, 40 g, 0-50 % de acetato de etilo/hexanos) dando 1,25 g de producto puro (68 %). EM (ES, M-113): 418,20.

Ejemplo 71 preparativo: Éster *terc*-butilico del ácido [5-(6-hidroxi-5-trifluorometilnaftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]-carbámico

[0191] Se disolvió 5-(6-hidroxi-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 70, 1,25 g, 0,00235 moles) en metanol (190 ml, 4,7 moles), seguido de hidróxido de paladio (1,07 g, 0,00762 moles). Entonces, la mezcla de reacción se purgó con N₂, y luego se introdujo H₂ a 23 °C. Entonces, la mezcla de reacción se dejó con agitación a 23 °C durante 12 horas. Entonces, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE™ y el filtrado se enfrió a -78 °C y se trató con 2 ml de HCl (4,0 N) en dioxano gota a gota. Se eliminó el exceso de disolventes. Entonces, el residuo sólido se trató con DCM (50 ml) y se filtró. Después de eliminar el disolvente se obtuvo un producto puro (1,05 g, 100 %). EM (ES, M + Na⁺): 464,20.

Ejemplo 72 preparativo: Éster *terc*-butilico del ácido [5-(6-(3-*trans*-benciloximetilciclobutoxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico

[0192] Se dispusieron éster *terc*-butilico del ácido [5-(6-hidroxi-5-trifluorometil-naftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (Ejemplo 71, 50,0 mg, 0,000113 moles), *cis*-3-benciloximetilciclobutanol (21,8 mg, 0,000113 moles) y trifenilfosfina (35,6 mg, 0,000136 moles) en un vial purgado con N₂. Se añadió tetrahidrofurano (3 ml, 0,04 moles), seguido de una disolución de azodicarboxilato de diisopropilo (29,2 mg, 0,000136 moles) en THF (1 ml) gota a gota a 23 °C. Entonces, la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 2 días. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, 4 g, 0-35 % de acetato de etilo/hexanos) dando un producto puro (33 mg, 47 %). EM (ES, M-113): 502,30.

Ejemplo 73: 2-Amino-2-[6-(3-*trans*-benciloximetilciclobutoxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il]]propano-1,3-diol

[0193] Se disolvió 2-amino-2-[6-(3-*trans*-benciloximetilciclobutoxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il]]propano-1,3-diol (33,0 mg, 0,0000536 moles) en metanol (2 ml, 0,05 moles), seguido de cloruro de hidrógeno 1 M de en agua (2 ml). Entonces, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. El exceso de disolventes se eliminó dando un producto puro (33 mg, 100 %). EM (ES, M + Na⁺): 498,30.

Ejemplo 74: 2-Amino-2-[6-(3-*cis*-benciloximetilciclobutoxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il]]propano-1,3-diol

[0194] El compuesto del título se preparó a partir de éster *terc*-butilico del ácido (5-(6-hidroxi-5-trifluorometilnaftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-carbámico y 3-*trans*-benciloximetilciclobutanol según los procedimientos de los Ejemplos 72 y 73. EM (ES, M + Na⁺): 498,30. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,19 - 8,26 (m, 1H), 8,09 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 7,32 - 7,41 (m, 4H), 7,24 - 7,32 (m, 2H), 4,99 - 5,07 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,06 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,59 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,60 - 2,71 (m, 1H), 2,39 (m, 4H).

Ejemplo 75 preparativo: (R)-4-[6-(3-*trans*-Benciloximetilciclobutoxi)naftalen-2-il]-4-metiloxazolidin-2-ona

[0195] Se dispusieron (R)-4-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 300 mg, 0,001 moles), *cis*-3-benciloximetilciclobutanol (237 mg, 0,00123 moles) y trifenilfosfina unido a polímero (3 mmoles/g de carga; 800 mg, 0,0025 moles) en un vial de 40 ml, seguido de tetrahidrofurano (10 ml, 0,1 moles). Entonces se añadió gota a gota una disolución de azodicarboxilato de diisopropilo (318 mg, 0,00148 moles) en THF (5 ml) a la mezcla de reacción a 23 °C. La mezcla de reacción se dejó con agitación durante 12 horas. Entonces, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE™ y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía (SiO₂, 20 g, 0-35 % de acetato de etilo/hexanos) dando el producto deseado (372 mg, 70 %). EM (ES, M+1): 418,30.

Ejemplo 76: (R)-2-Amino-2-[6-(3-*trans*-benciloximetilciclobutoxi)naftalen-2-il]]propan-1-ol

[0196] Se disolvió (R)-4-[6-(3-*trans*-benciloximetilciclobutoxi)naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 75, 30,0 mg, 0,0000718 moles) en etanol (2 ml, 0,03 moles), seguido de 4 M de hidróxido de litio en agua (1 ml). Entonces, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 horas. Se eliminó todo el disolvente. El sólido se extrajo con DCM, y se purificó mediante HPLC dando el producto deseado (12 mg, 42 %). EM (ES, M-NH₂): 375,30. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,84 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 - 7,43 (m, 5H), 7,07 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,87 - 4,94 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,63 - 3,74 (m, 2H), 3,61 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,56 - 2,71 (m, 1H), 2,37 - 2,48 (m, 2H), 2,25 - 2,37 (m, 2H), 1,50 (s, 3H).

Ejemplo 77: (R)-2-Amino-2-[6-(3-*cis*-benciloximetilciclobutoxi)naftalen-2-il]]propan-1-ol

[0197] El compuesto del título se preparó a partir de (R)-4-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 4) y *trans*-3-benciloximetilciclobutanol según los procedimientos de los Ejemplos 75 y 76. EM (ES, M-NH₂): 375,20. RMN ¹H (MeOD) δ ppm 7,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,68 - 7,78 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,23 - 7,37 (m, 5H), 7,04 - 7,09 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 4,67 - 4,77 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,64 - 3,74 (m, 2H), 3,52 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,60 - 2,73 (m, 2H), 2,27 - 2,41 (m, 1H), 1,88 - 2,00 (m, 2H), 1,50 (s, 3H).

Ejemplo 78: (R)-2-Amino-2-[6-(4-*trans-terc*-pentilciclohexiloxi)naftalen-2-il]]propan-1-ol

[0198] El compuesto del título se preparó a partir de (R)-4-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 4) y 4-*cis-terc*-pentilciclohexanol según los procedimientos de los Ejemplos 75 y 76. EM (ES, M-NH₂): 353,20. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,07 - 4,14 (m, 1H), 3,44 - 3,51 (m, 2H), 2,02 - 2,09 (m, 2H), 1,60 - 1,67 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,00 - 1,25 (m, 7H), 0,59 - 0,67 (m, 9H).

Ejemplo 79: (R)-2-Amino-2-[6-(4-*cis-terc*-pentilciclohexiloxi)naftalen-2-il]]propan-1-ol

[0199] El compuesto del título se preparó a partir de (R)-4-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 4) y 4-*trans-terc*-pentilciclohexanol según los procedimientos de los Ejemplos 75 y 76. EM (ES, M-NH₂): 353,20. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,85 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 4,72 (s a, 1H), 3,64-3,75 (m, 2H), 2,12 - 2,23 (m, 2H), 1,48 - 1,65 (m, 9H), 1,31 - 1,38 (m, 2H), 1,22 - 1,31 (m, 1H), 0,81 - 0,93 (m, 9H).

Ejemplo 80 preparativo: (R)-4-[6-(3-*trans*-Benciloximetilciclobutoxi)-5-yodonaftalen-2-il]-4-metiloxazolidin-2-ona

[0200] Se disolvió (R)-4-[6-(3-*trans*-benciloximetilciclobutoxi)naftalen-2-il]-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 75,

0,150 g, 0,000359 moles) en cloruro de metileno (6,0 ml, 0,094 moles), enfriado con baño de hielo. Se añadió N-yodosuccinimida (93,0 mg, 0,000413 moles), seguido de tetracloruro de circonio (11,7 mg, 0,0000502 moles). La mezcla se agitó con enfriamiento durante 2 horas, luego se llevó a 23 °C durante 2 horas. La disolución marrón rojiza se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía usando EtOAc/hexano (0/100 a 50/50) dando un producto sólido (190,0 mg, 92 %). EM (ES, M+MeCN+H⁺). 585,30.

Ejemplo 81 preparativo: (R)-4-[6-(3-*trans*-Benciloximetilciclobutoxi)-5-trifluorometilnaftalen-2-il]-4-metiloxazolidin-2-ona

- 10 **[0201]** Una mezcla de (R)-4-[6-(3-*trans*-benciloximetilciclobutoxi)-5-yodonaftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 80, 0,0901 g, 0,000152 moles), yoduro de cobre (I) (53,7 mg, 0,000282 moles) y hexametilfosforamida (0,144 ml, 0,000829 moles) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml, 0,064 moles) se purgó con N₂ 5 veces. Se añadió fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (0,100 ml, 0,000786 moles) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 20 horas. La mezcla se enfrió a 23 °C, se concentró a vacío, se extinguió con NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc (3X), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó dando un producto en bruto. La cromatografía usando EtOAc/hexano (0/100 a 50/50) dio un producto (47,0 mg, 64 %). EM (ES, M+H⁺): 486,0.

Ejemplo 82: (R)-2-Amino-2-[6-(3-*trans*-benciloximetilciclobutoxi)-5-trifluorometilnaftalen-2-il]]propan-1-ol

- 20 **[0202]** El compuesto del título se preparó a partir de (R)-4-[6-(3-*trans*-benciloximetilciclobutoxi)-5-trifluorometilnaftalen-2-il]-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 81) según el procedimiento del Ejemplo 76 (20 mg, 84 %). RMN ¹H (MeOD) δ ppm 8,14 (dd, J = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,32 (m, 4H), 7,14 - 7,22 (m, 2H), 4,89 - 4,99 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,83 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 3,73 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,50 - 2,67 (m, 1H), 2,19 - 2,40 (m, 4H), 1,68 (s, 3H).

25 **Ejemplo 83 preparativo: {4-[6-(3-*cis*-(Benciloximetilciclobutoxi)naftalen-2-il)]-2-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il}metanol**

- [0203]** Se trató 2-amino-2-(6-*cis*-[3-(benciloximetil)ciclobutoxi])naftalen-2-il]propano-1,3-diol (Ejemplo 66) con ortoacetato de trietilo (12,4 mg, 0,0000767 moles) y ácido acético (0,006 mg, 0,0000001 moles) en 1,2-dicloroetano (3 ml, 0,04 moles), y se calentó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se trató con Na₂CO₃ (sat), y el producto intermedio en bruto se purificó por cromatografía (SiO₂, 4 g, 0-90 % de acetato de etilo/hexanos) dando el producto deseado. EM (ES, M+1): 432,30.

35 **Ejemplo 84 preparativo: Di-*terc*-butil-fosfato de {4-[6-(3-*cis*-benciloximetilciclobutoxi)naftalen-2-il]-2-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il}metilo**

- [0204]** Luego se trató {4-[6-(3-*cis*-(benciloximetilciclobutoxi)naftalen-2-il)]-2-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il}metanol (Ejemplo 83) con N,N-dietilfosforamidato de di-*terc*-butilo (54,6 mg, 0,000219 moles), 1H-tetrazol (19,2 mg, 0,000274 moles) en tetrahidrofurano (1 ml, 0,02 moles) durante 5 horas, y luego se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (63,0 mg, 0,000219 moles) a 23 °C durante 1 hora, seguido de tiósulfato de sodio (200 mg, 0,001 moles). La mezcla de reacción se trató con agua y se filtró. El sólido blanco se lavó con H₂O dos veces dando el producto. EM (ES, M+1): 624,50.

45 **Ejemplo 85: Dihidrogenofosfato de 2-amino-2-[6-(3-*cis*-(benciloximetilciclobutoxi)naftalen-2-il)]-3-hidroxipropilo**

- [0205]** Se trató di-*terc*-butil-fosfato de {4-[6-(3-*cis*-benciloximetilciclobutoxi)naftalen-2-il]-2-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il}metilo (Ejemplo 84) con 6 M de cloruro de hidrógeno en agua (1 ml) y MeOH, y se calentó a 80 °C durante 3 horas. El producto final se purificó mediante HPLC dando el compuesto del título. EM (ES, M+1): 488,30. RMN ¹H (MeOD) δ ppm 7,56 - 7,72 (m, 3H), 7,29 - 7,40 (m, 1H), 7,03 - 7,18 (m, 5H), 6,88 - 6,99 (m, 2H), 4,48 - 4,62 (m, 3H), 4,33 (s, 2H), 4,18 - 4,27 (m, 1H), 4,09 - 4,18 (m, 1H), 3,85 - 3,95 (m, 1H), 3,74 - 3,85 (m, 1H), 2,39 - 2,55 (m, 2H), 2,09 - 2,23 (m, 1H), 1,69 - 1,82 (m, 2H).

55 **Ejemplo 86 preparativo: (R)-4-[6-(Decahidro-naftalen-2-iloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona**

[0206] Se combinaron (R)-4-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-(2,2 g, 0,0090 moles, decahidro-2-naftalenol (1,5 g, 0,0097 moles) y trifetilfosfina (2,8 g, 0,011 moles) en tetrahidrofurano (40 ml, 0,5 moles). La disolución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,2 g, 0,011 moles). Una vez se había añadido

todo el azodicarboxilato de diisopropilo, la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos. Entonces, el baño de hielo se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente mientras que se agitaba durante la noche a TA. Entonces, la reacción se inactivó con agua y se diluyó con 100 ml de EtOAc. Entonces, la mezcla se lavó con HCl 1,0 N, Na₂CO₃ sat. y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida. Entonces, la reacción en bruto se disolvió en DCM, se absorbió sobre 5 g de sílice y se purificó (carga seca) por cromatografía en columna (0-50 % de EtOAc/hexanos) dando 1,3 g del compuesto deseado como un sólido blanco (38 %). ESI-EM: 381 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,43 - 7,19 (m, 3 H), 7,15 (s, 1 H), 6,97 - 6,90 (m, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 5,04-4,97 (m, 1 H), 4,31 - 4,03 (m, 2 H), 3,64 - 3,48 (m, 2 H), 2,85 - 0,91 (m, 20 H).

Ejemplo 87: (R)-2-Amino-2-[6-(decahidro-naftalen-2-iloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol

[0207] Se disolvió (R)-4-[6-(decahidro-naftalen-2-iloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 86, 200 mg, 0,0005 moles) en etanol (2,2 g, 0,049 moles) y se trató con hidróxido de litio 4,2 M, monohidratado en agua (2,1 ml, 0,0090 moles). Entonces, la mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. Entonces, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extinguió con HCl 1 N. Entonces, la reacción se diluyó con agua y se formó sólido blanco. El sólido se eliminó mediante filtración y se secó durante la noche sobre filtro dando 4 mg del producto deseado como un sólido blanco (2 %). ESI-EM: 337 (M-16)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,11 - 6,92 (m, 3 H), 6,75 - 6,64 (m, 1 H), 6,48 - 6,29 (m, 2 H), 3,74 - 3,58 (m, 1 H), 3,20 - 2,95 (m, 2 H), 1,21-0,96 (s, 22 H).

Ejemplo 88 preparativo: (R)-4-[6-(Biciclohexil-4-iloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona

[0208] El compuesto se preparó de un modo similar al descrito anteriormente usando biciclohexil-4-ol (1,6 g, 0,0090 moles), trifenilfosfina (2,6 g, 0,0099 moles), tetrahidrofurano (45 ml, 0,55 moles) y azodicarboxilato de diisopropilo (2,0 g, 0,0099 moles) dando 3,2 g del producto deseado (48 %). ESI-EM: 408 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,81 - 7,63 (m, 3 H), 7,48 - 7,37 (m, 1 H), 7,15 (s, 2 H), 4,41 (s, 2 H), 4,33-4,18 (m, 1 H), 2,39 - 2,16 (m, 2 H), 1,95 - 0,84 (m, 22 H).

Ejemplo 89: (R)-2-Amino-2-[6-(biciclohexil-4-iloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol

[0209] El compuesto se preparó de un modo similar al descrito anteriormente usando (R)-4-[6-(biciclohexil-4-iloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 88, 200 mg, 0,0005 moles), etanol (2,2 g, 0,049 moles) e hidróxido de litio 4,2 M, monohidratado en agua (2,1 ml, 0,0090 moles), dando 46 mg del producto deseado como un sólido blanco (46 %). ESI-EM: 365 (M-16)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,99 - 7,55 (m, 3 H), 7,29-7,12 (m, 1 H), 7,08 (s, 2 H), 4,70 (s, 1 H), 4,32-4,17 (m, 1 H), 3,27-2,99 (m, 2 H), 2,32 - 0,81 (m, 25 H).

Ejemplo 90 preparativo: (R)-4-[6-(4-Isopropil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona

[0210] El compuesto se preparó de un modo similar al descrito anteriormente usando (R)-4-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 2,0 g, 0,0082 moles), 4-(1-metiletil)ciclohexanol (1,3 g, 0,0090 moles), trifenilfosfina (2,6 g, 0,0099 moles), tetrahidrofurano (45 ml, 0,55 moles) y azodicarboxilato de diisopropilo (2,0 g, 0,0099 moles) dando 1,6 g del producto deseado como un sólido amarillo (52 %). ESI-EM: 368 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,81 - 7,59 (m, 2 H), 7,49 - 7,30 (m, 1 H), 7,22 - 7,04 (m, 2 H), 6,88 - 6,64 (m, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 4,34 - 4,18 (m, 1 H), 2,29-2,07 (m, 2 H), 1,91 - 1,69 (m, 6 H), 1,64 - 1,09 (m, 5 H), 0,96 - 0,69 (m, 6 H).

Ejemplo 91: (R)-2-Amino-2-[6-(4-isopropil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol

[0211] El compuesto se preparó de un modo similar al descrito anteriormente usando (R)-4-[6-(4-isopropil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 90, 200 mg, 0,0005 moles), etanol (2,2 g, 0,049 moles), hidróxido de litio 4,2 M, monohidratado en agua (2,1 ml, 0,0090 moles) dando 56 mg del compuesto deseado como un sólido marrón amarillento (30 %). ESI-EM: 325 (M-16)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,94 - 7,61 (m, 3 H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,23 - 7,05 (m, 2 H), 4,67 (s, 1 H), 4,33 - 4,17 (m, 1 H), 3,84 - 3,51 (m, 2 H), 2,35 - 1,75 (m, 4 H), 1,68 - 1,08 (m, 10 H), 1,01 - 0,68 (m, 6 H).

Ejemplo 92 preparativo: 4-Ciclopentil-ciclohexanol

[0212] Se disolvió 4-ciclopentilfenol (1 g, 0,007 moles) en ácido acético (50 ml, 0,8 moles) y se trató con dióxido de platino (0,3 g, 0,001 moles). El sistema se evacuó a presión reducida, se purgó con nitrógeno, se evacuó

y el matraz se cargó con hidrógeno (2 g, 1 mol). La reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. Entonces, la reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar los sólidos y el disolvente se eliminó a presión reducida dando 991 mg de una mezcla diaestereomérica 1 a 1 de 4-ciclopentil-ciclohexanol como un aceite incoloro (80 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 3,95 (s a, 0,48 H)cis, 3,69 - 3,28 (tt, J=4,2, 6,5 Hz, 0,47 H)trans, 2,21 - 0,65 (m, 18 H).

Ejemplo 93 preparativo: (R)-4-[6-(4-Ciclopentil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona

[0213] El compuesto se preparó de un modo similar al descrito anteriormente usando (R)-4-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 4), 4-ciclopentil-ciclohexanol (Ejemplo 92, 1,5 g, 0,0090 moles), trifenilfosfina (2,6 g, 0,0099 moles), tetrahidrofurano (45 ml, 0,55 moles) y azodicarboxilato de diisopropilo (2,0 g, 0,0099 moles) dando 895 mg de una relación diaestereomérica 1,6 a 1 del compuesto deseado como un sólido amarillo (27 %). ESI-EM: 368 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,80 - 7,63 (m, 3 H), 7,39 (dd, J= 1,9, 8,7 Hz, 1 H), 7,22 - 7,08 (m, 2 H), 4,70 - 4,58 (s a, 0,63 H), 4,43-4,36 (s, 2 H), 4,34 - 4,21 (tt, J=4,2, 6,5 Hz, 0,39 H), 2,04 (s, 2 H), 1,87 - 1,70 (m, 2 H), 1,65 - 0,77 (m, 17 H).

Ejemplo 94: (R)-2-Amino-2-[6-(4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol

[0214] El compuesto se preparó de un modo similar al descrito anteriormente usando (R)-4-[6-(4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 93, 200 mg, 0,0005 moles), etanol (2,2 g, 0,049 moles), hidróxido de litio 4,2 M, monohidratado en agua (2,1 ml, 0,0090 moles), dando 114 mg del producto deseado como un sólido blanco (90 %). ESI-EM: 351 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,87 (s, 1 H), 7,81 - 7,55 (m, 3 H), 7,31 - 7,21 (m, 1 H), 7,18 - 7,00 (m, 1 H), 4,98 - 4,59 (m, 3 H), 4,43 - 4,27 (m, 0,63 H), 3,57 -3,14 (m,4H), 2,19-0,84 (m, 17 H).

Ejemplo 95 preparativo: 4-sec-Butil-ciclohexanol

[0215] Se disolvió 4-(1-metilpropil)fenol (1 g, 0,007 moles) en ácido acético (50 ml, 0,8 moles) y se trató con dióxido de platino (0,3 g, 0,001 moles). El sistema se evacuó a presión reducida, se purgó con nitrógeno, se evacuó y el matraz se cargó con hidrógeno (2 g, 1 mol). La reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 48 horas. Entonces, la reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar sólidos y el disolvente se eliminó a presión reducida dando 980 mg del 4-sec-butil-ciclohexanol como un aceite incoloro (80 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 4,01 (s a, 0,31 H), 3,65 - 3,40 (m, 0,55 H), 2,67 - 0,59 (m, 18 H).

Ejemplo 96 preparativo: (R)-4-[6-(4-sec-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona

[0216] El compuesto se preparó de un modo similar al descrito anteriormente usando (R)-4-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 4), 4-sec-butil-ciclohexanol (Ejemplo 95, 1,4 g, 0,0090 moles), trifenilfosfina (2,6 g, 0,0099 moles), tetrahidrofurano (45 ml, 0,55 moles), y azodicarboxilato de diisopropilo (2,0 g, 0,0099 moles) dando 1,4 g del compuesto deseado como un sólido amorfo marrón (41 %). ESI-EM: 381 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,45 (s, 1 H), 7,99 - 7,69 (m, 2 H), 7,47 (d, J= 8,5 Hz, 1 H), 7,41 - 7,25 (m, 1 H), 7,19 (dd, J= 2,3, 9,0 Hz, 1 H), 4,73 (s a, 1 H), 4,53 - 4,08 (m, 2 H), 2,23 - 1,93 (m, 2 H), 1,79 - 1,04 (m, 17 H), 0,94 - 0,68 (m, 3 H).

Ejemplo 97: (R)-2-Amino-2-[6-(4-sec-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol

[0217] El compuesto se preparó de un modo similar al descrito anteriormente usando (R)-4-[6-(4-sec-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 96, 200 mg, 0,0005 moles), etanol (2,2 g, 0,049 moles) e hidróxido de litio 4,2 M, monohidratado en agua (2,1 ml, 0,0090 moles), dando 152 mg del producto deseado como un sólido blanco (50 %). ESI-EM: 339 (M-16)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,30 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,75 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 7,71 - 7,56 (m, 1H), 7,24 (d, J= 2,0 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J= 2,3, 8,8 Hz, 1 H), 4,70 (d, J= 5,8 Hz, 1 H), 4,40 - 4,28 (m, 1 H), 3,55 - 3,41 (m, 2 H), 2,26 - 1,07 (m, 12 H), 0,94 - 0,79 (m, 3 H).

Ejemplo 98 preparativo: (R)-4-(6-cis-4-Ciclopentilciclohexiloxi)-5-yodonaftalen-2-il]-4-metiloxazolidin-2-ona

[0218] Se combinó (R)-4-[6-(cis-4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 93, 124 mg, 0,000315 moles) con N-yodosuccinimida (160 mg, 0,00069 moles) y cloruro de circonio (0,01 g, 0,00006 moles) en cloruro de metileno (3 ml, 0,05 moles) en un tubo de microondas cerrado. La mezcla se sonicó, luego se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió metanol y se formó sólido blanco que se eliminó mediante filtración y se secó sobre filtro dando 98 mg del producto deseado como un sólido blanco (59 %). ESI-EM:

519 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,18 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 7,94 (m, 1 H), 7,82-7,68 (m, 2 H), 7,58 - 7,44 (m, 1 H), 7,22 (d, J= 9,0 Hz, 1 H), 4,90 - 4,79 (s a, 0,63 H), 4,43-4,36 (s, 2 H), 2,04 (s, 2 H), 1,87 - 1,70 (m, 2 H), 1,65 - 0,77 (m, 17 H).

5 Ejemplo 99 preparativo: (R)-4-(6-(*cis*-4-Ciclopentilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

[0219] Se combinaron (R)-4-(6-((1*s*,4*s*)-4-ciclopentilciclohexiloxi)-5-yodonaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 98, 211 mg, 0,406 mmoles) y yoduro de cobre (I) (54 mg, 0,28 mmoles) en un vial de 40 ml y se purgó con nitrógeno. Entonces se añadió N,N-dimetilformamida (2,40 ml, 30,9 mmoles) seguido de hexametilfosforamida (0,2 ml, 0,9 mmoles). Entonces se añadió gota a gota fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (0,1 ml, 0,9 mmoles) a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C sobre un bloque térmico durante 3 horas. Entonces, la reacción se filtró y la mayoría de la DMF se eliminó a presión reducida. Entonces, el residuo se disolvió en éter etílico/EtOAc (4:1) y se lavó con agua tres veces. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El material se purificó por cromatografía en columna (0-40 % de EtOAc/hexanos) dando 188 mg del producto deseado como un sólido amarillo (88 %). ESI-EM: 462 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,01 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 7,93 (m, 1 H), 7,82 - 7,68 (m, 2 H), 7,58 - 7,44 (m, 1 H), 7,22 (d, J= 9,0 Hz, 1 H), 5,10 - 4,91 (s a, 0,63 H), 4,43-4,36 (s, 2 H), 2,04 (s, 2 H), 1,87 - 1,70 (m, 2 H), 1,64 - 0,79 (m, 17 H).

20 Ejemplo 100: (R)-2-Amino-2-[6-(*cis*-4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propan-1-ol

[0220] Se disolvió (R)-4-[6-(*cis*-4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 99, 200 mg, 0,0005 moles) en etanol (2,2 g, 0,049 moles) y se trató con hidróxido de litio 4,2 M, monohidratado en agua (2,1 ml, 0,0090 moles). Entonces, la mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. Entonces, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Se formó sólido. El sólido se eliminó mediante filtración y se secó sobre el filtro durante 4 horas dando 158 mg del producto deseado como un sólido blanco (58 %). ESI-EM: 419 (M-16)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ = 8,64 - 8,50 (m, 1 H), 8,17 - 7,98 (m, 2 H), 7,98 - 7,87 (m, 1 H), 7,73 - 7,62 (m, 1 H), 7,50 - 7,40 (m, 1 H), 4,21 - 4,09 (m, 2 H), 3,80-3,58 (m, 2 H), 2,12 - 1,96 (m, 2 H), 1,85 - 1,42 (m, 18 H), 1,21-1,05 (m, 2 H).

30 Ejemplo 101 preparativo: (R)-4-(6-(*trans*-4-Ciclopentilciclohexiloxi)-5-yodonaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

[0221] El compuesto se preparó de un modo similar al descrito anteriormente usando (R)-4-[6-(*trans*-4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (89 mg, 0,00023 moles), N-yodosuccinimida (110 mg, 0,00050 moles), cloruro de circonio (0,007 g, 0,00004 moles) y cloruro de metileno (3 ml, 0,04 moles). ESI-EM: 519 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,17 (d, J= 9,0 Hz, 1 H), 7,72 - 7,59 (m, 2 H), 7,45 (dd, J= 1,9, 8,9 Hz, 1 H), 7,24 (d, J= 9,0 Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 4,44 - 4,28 (m, 2 H), 4,20 (t, J= 4,1 Hz, 1H), 2,09 (d, J= 10,5 Hz, 2 H), 1,91 - 1,30 (m, 16 H), 1,15 - 0,87 (m, 5 H).

40 Ejemplo 102 preparativo: (R)-4-[6-(*trans*-4-Ciclopentil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]4-metil-oxazolidin-2-ona

[0222] El compuesto se preparó de un modo similar al descrito anteriormente usando (S)-4-(6-((1*s*,4*s*)-4-ciclopentilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (39 mg, 0,000075 moles), yoduro de cobre (I) (21 mg, 0,00011 moles), N,N-dimetilformamida (0,953 ml, 0,0123 moles), hexametilfosforamida (0,06 ml, 0,0004 moles) y fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (0,05 ml, 0,0004 moles) dando 19 mg del producto deseado como un sólido amarillo (53 %). ESI-EM: 462 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,01 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 7,93 (m, 1 H), 7,81 - 7,67 (m, 2 H), 7,58 - 7,44 (m, 1 H), 7,22 (d, J= 9,0 Hz, 1 H), 4,76-4,55 (m, 1 H), 4,43-4,36 (m, 2 H), 2,04 (s, 2 H), 1,87 - 1,70 (m, 2 H), 1,62 - 0,78 (m, 17 H).

Ejemplo 103: (R)-2-Amino-2-[6-(*trans*-4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propan-1-ol

[0223] El compuesto se preparó de un modo similar al descrito anteriormente (R)-4-[6-(4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 102, 15 mg, 0,000032 moles), (0,14 g, 0,0030 moles), hidróxido de litio 4,2 M, monohidratado en agua (0,13 ml, 0,00055 moles), dando 12 mg del producto deseado como un sólido blanco (81 %). ESI-EM: 419 (M-16)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ = 8,64 - 8,50 (m, 1 H), 8,17-7,98 (m, 2 H), 7,98 - 7,87 (m, 1 H), 7,73 - 7,62 (m, 1 H), 7,50 - 7,40 (m, 1 H), 4,84 - 4,76 (m, 2 H), 3,80 - 3,58 (m, 2 H), 2,12 - 1,96 (m, 2 H), 1,85 - 1,42 (m, 18 H), 1,21-1,05 (m, 2 H).

Ejemplo 104 preparativo: (R)-4-[6-((1S,4R)-Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona

[0224] El compuesto se preparó de un modo similar al descrito anteriormente usando (R)-4-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 4), (1S,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (1,0 g, 0,0090 moles), trifenilfosfina (2,6 g, 0,0099 moles), h (45 ml, 0,55 moles) y azodicarboxilato de diisopropilo (2,0 g, 0,0099 moles) dando 502 mg del producto deseado como un sólido blanco (40 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,94 - 7,61 (m, 3 H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,23 - 7,05 (m, 2 H), 4,67 (s a, 2 H), 4,33 - 4,17 (m, 1 H), 3,84 - 3,51 (m, 2 H), 2,49 - 0,78 (m, 11 H).

10 Ejemplo 105: (R)-2-Amino-2-(6-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-iloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0225] El compuesto se preparó de un modo similar al descrito anteriormente usando (R)-4-(6-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-iloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (100 mg, 0,0003 moles), etanol (2,2 g, 0,049 moles), hidróxido de litio 4,2 M, monohidratado en agua (2,1 ml, 0,0090 moles) dando 32 mg del producto deseado como un sólido blanco (32 %). ESI-EM: 339 (M-16)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,94 - 7,61 (m, 3 H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,23 - 7,05 (m, 2 H), 4,33 - 4,17 (m, 1 H), 3,84 - 3,51 (m, 2 H), 2,49 - 0,78 (m, 13 H).

Ejemplo 106 preparativo: Éster *terc*-butílico del ácido {(R)-1-[6-(4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-2-hidroxi-1-metil-etil}-carbámico

[0226] Se combinó (R)-2-amino-2-[6-(4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propan-1-ol (18 mg, 0,041 mmoles) con dicarbonato de di-*terc*-butilo (13,5 mg, 0,0620 mmoles) en cloroformo (2 ml, 20 mmoles) y la mezcla se trató con 2 M de bicarbonato sódico en agua (1 ml, 2 mmoles) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 18 horas. La fase orgánica se eliminó y se añadió directamente a una columna y la reacción se purificó por cromatografía en columna (0-50 % de EtOAc/Hex sobre una columna de 4 g) dando 11 mg del producto deseado como un aceite color tostado (49 %). ESI-EM: 536 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,20 - 8,05 (m, 1 H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,65 - 7,43 (m, 2 H), 7,22 (dd, J = 5,0, 9,0 Hz, 1 H), 5,22 (s a, 2 H), 4,32 - 4,11 (m, 1 H), 3,72 (d, J = 11,3 Hz, 2 H), 2,18 - 1,98 (m, 2 H), 1,92 - 0,71 (m, 26 H).

30 Ejemplo 107 preparativo: Éster *terc*-butílico del ácido [(R)-1-[6-(4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-2-(di-*terc*-butoxi-fosforiloxi)-1-metil-etil]-carbámico

[0227] A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido {(R)-1-[6-(4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-2-hidroxi-1-metil-etil}-carbámico (Ejemplo 106, 11 mg, 0,000020 moles) y 1H-tetrazol (14 mg, 0,00020 moles) en tetrahidrofurano (3 ml, 0,04 moles) se añadió N,N-dietilfosforamidito de di-*terc*-butilo (28 µl, 0,00010 moles) a TA. Entonces, la reacción se inactivó con 10 % de Na₂O₃ en bicarbonato sódico saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con cloruro sódico saturado y luego se secó con Na₂SO₄. El agente secante se filtró y la fase orgánica se concentró a vacío, dando el producto en bruto. El bruto se recogió en DCM y se purificó usando cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g), 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) dando 12 mg del compuesto deseado como un sólido blanco (77 %). ESI-EM: 728 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,18 - 8,08 (m, 1 H), 7,92 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,63 - 7,42 (m, 2 H), 7,22 (dd, J = 5,0, 9,0 Hz, 1 H), 4,32 - 4,11 (m, 1 H), 3,98-3,80 (m, 2 H), 2,18 - 1,98 (m, 2 H), 1,92 - 0,71 (m, 46 H).

45 Ejemplo 108: Éster mono-{(R)-2-amino-2-[6-(4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-2-(di-*terc*-butoxi-fosforiloxi)-1-metil-etil}-carbámico

[0228] Se añadió éster *terc*-butílico del ácido [(R)-1-[6-(4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-2-(di-*terc*-butoxi-fosforiloxi)-1-metil-etil]-carbámico (Ejemplo 107, 11 mg, 0,000015 moles) a 12 M de cloruro de hidrógeno en agua (1 ml, 0,01 moles; proveedor = Aldrich) y ácido acético (1 ml, 0,02 moles) y la disolución se agitó durante 1,5 h a TA. Entonces, todo el disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se secó a alto vacío durante la noche dando el producto deseado, 8 mg, como una sal de HCl blanca (98 %). ESI-EM: 499 (M-16)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,19 - 8,07 (m, 1 H), 7,84 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,63 - 7,42 (m, 2 H), 7,22 (dd, J = 5,0, 9,0 Hz, 1 H), 5,10 (s a, 1 H), 4,32 - 4,11 (m, 1H), 3,72 (m, 2 H), 2,18 - 1,98 (m, 2 H), 1,92 - 0,71 (m, 21 H).

55 Ejemplo 109 preparativo: 2,2-Dimetil-5-(5-(trifluorometil)-6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo

[0229] Se combinaron éster *terc*-butílico del ácido [5-(6-hidroxi-5-trifluorometil-naftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]-carbámico (Ejemplo 71, 1 g, 0,003 moles), 4-trifluorometil-ciclohexanol (0,50 g, 0,0029 moles) y

trifenilfosfina (0,84 g, 0,0032 moles) en tolueno seco (15 ml, 0,14 moles) y se agitó bajo nitrógeno. La disolución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (0,65 g, 0,0032 moles) (gota a gota) durante 30 min. Una vez se había añadido todo el DIAD, la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos. Entonces se retiró el baño de hielo y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente mientras que se agitaba bajo nitrógeno durante 16 horas. Entonces, la mezcla se lavó con HCl 1,0 N y se lavó con Na₂CO₃ sat. y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida. Entonces, la reacción en bruto se disolvió en cloruro de metileno, se absorbió sobre 10 g de sílice y se purificó (carga seca) por cromatografía en columna 0-50 % de EtOAc/hexanos usando una columna de 125 g dando 1,1 g del producto deseado como sólido blanco. El material se llevó adelante sin purificación adicional. ESI-EM: 592 (M+H)⁺

Ejemplo 110: 2-Amino-2-[5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propano-1,3-diol

[0230] Se disolvió 2,2-dimetil-5-(5-(trifluorometil)-6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 109, 1000,1 mg, 0,0016906 moles) (impuro, suponer el 100 % de pureza) en metanol (30 ml, 0,73 moles), seguido de 1 M de cloruro de hidrógeno en agua (30 ml, 0,030 moles). Entonces, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2,5 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo en bruto se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano. La disolución se agitó durante 1 hora y entonces el disolvente se eliminó a presión reducida. Entonces se añadió éter etílico y el sólido resultante se eliminó mediante filtración dando 815 mg del producto deseado como un sólido blanco (64 %). ESI-EM: 417 (M-16)⁺ RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,21 - 7,97 (m, 3 H), 7,82 - 7,61 (m, 2 H), 5,57-5,41 (m, 4 H), 5,10 (s a, 0,61 H), 4,98 - 4,88 (m, 0,32 H), 3,97 - 3,72 (m, 1 H), 2,15-1,91 (m, 2 H), 1,82 - 1,08 (m, 6 H).

Ejemplo 111 preparativo: (R)-4-[6-(4-*terc*-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-3,4-dimetil-oxazolidin-2-ona

[0231] A una disolución de (R)-4-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (73 mg, 0,19 mmoles) en THF (1 ml) y DMF (1 ml) se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 12 mg, 0,29 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h se añadió yoduro de metilo (60 µl, 0,96 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La CL-EM mostró aproximadamente el 30 % de conversión. Se añadió hidruro de sodio adicional (60 % en aceite mineral, 50 mg). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se repartió entre NH₄Cl ac y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró dando 80 mg del producto en bruto, 106 %. ESI-EM (M+H)⁺: 396,20, temperatura ambiente 2,53 min.

Ejemplo 112: (R)-2-[6-(4-*terc*-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-2-metilamino-propan-1-ol

[0232] Una mezcla de (R)-4-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-3,4-dimetil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 111, 80 mg, 0,2 mmoles) en 4,2 M de LiOH acuoso (1,5 ml, 6 mmoles) y etanol (1,5 ml) se calentó a 120 °C durante 5 h. El disolvente se concentró y el residuo se lavó con agua dando precipitado blanco. El bruto se purificó con columna de gel de sílice eluida con NH₃ 2 M en MeOH y DCM del 0 al 8 % dando 7 mg de producto, 10 %. ESI-EM (M-30)⁺: 339,30, temperatura ambiente 1,57 min. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,76~ 7,70 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,17~7,12 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 2,32~ 2,23 (m, 5H), 1,89 (d, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,25~1,05 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).

Ejemplo 113 preparativo: Éster *terc*-butílico del ácido ((R)-1-[6-[4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-2-hidroxi-1-metil-etil)-carbámico

[0233] Se disolvió (R)-2-amino-2-[6-[4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propan-1-ol (Ejemplo 35, 110 mg, 0,25 mmoles) en cloroformo (8 ml) y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (4 ml). A la disolución se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (158 mg, 0,7 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de separarse la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con una columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos del 0 al 50 %) dando 84 mg de producto ceroso pegajoso, 62 %. ESI-EM (M-(CH₃)₃COH)⁺: 464,30, temperatura ambiente 2,53 min.

Ejemplo 114 preparativo: Éster *terc*-butílico del ácido [(R)-1-[6-[4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-1-metil-2-(3-oxo-1,5-dihidro-31(5)-2,4,3-benzodioxafosfepin-3-iloxi)-etil]-carbámico

[0234] A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido ((R)-1-[6-[4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-5-

trifluorometil-naftalen-2-il]-2-hidroxi-1-metil-etil]-carbámico (Ejemplo 113, 83 mg, 0,15 mmoles) y 1H-tetrazol (33 mg, 0,46 mmoles) en THF (3 ml) se añadió N,N-dietilfosforamidito de o-xilileno (58 µl, 0,27 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La HPLC mostró 2 picos. Se añadió peróxido de hidrógeno (30 % en agua, 0,35 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La CL-EM mostró un
 5 único pico con M-100 a m/z 620,40, temperatura ambiente 2,55 min. La reacción se inactivó con Na₂S₂O₃ (0,1 N ac.), se extrajo con EtOAc, luego se secó sobre MgSO₄. Después de separarse por filtración el agente seco, el residuo se purificó con una columna de gel de sílice eluida con EtOAc en hexanos del 0-40 % dando 56 mg de producto, 50 %. ESI-EM (M-100)⁺: 620,40, temperatura ambiente 2,56 min.

10 Ejemplo 115 preparativo: Éster *terc*-butílico del ácido ((R)-1-[6-[4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-1-metil-2-fosfonooxi-etil]-carbámico

[0235] Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido [(R)-1-[6-[4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-1-metil-2-(3-oxo-1,5-dihidro-3(1H)-2,4,3-benzodioxafosfepin-3-iloxi)-etil]-carbámico (Ejemplo 114, 56
 15 mg, 0,078 mmoles) y 10 % de Pd/C (8 mg) en metanol (5 ml) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 3 h. La HPLC mostró un único pico importante a temperatura ambiente 2,29 min. El catalizador de Pd/C se separó por filtración a través de un lecho de Celite. El disolvente se concentró proporcionando 45 mg de producto, 93 %. ESI-EM: 481,30, temperatura ambiente 2,29 min.

20 Ejemplo 116: Éster mono-((R)-2-amino-2-[6-[4-(1,1-dimetilpropil)-ciclohexiloxi]-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propílico} de ácido fosfórico

[0236] Una disolución de éster *terc*-butílico del ácido ((R)-1-[6-[4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-1-metil-2-fosfonooxi-etil]-carbámico (Ejemplo 115, 45 mg, 0,07 mmoles) en 4 M de HCl en
 25 dioxano (3 ml, 10 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de concentrarse la disolución, el producto en bruto se trató con acetonitrilo para formar precipitado. El precipitado se purificó con una columna de gel de sílice eluida con 10 % de TFA en MeOH y DCM del 0 al 30 % dando 24 mg de producto, 63 %. ESI-EM (M+H)⁺: 518,30, temperatura ambiente 1,70 min. RMN 1H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,24 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 2,20 (d, 2H), 1,85 (s, 5H), 1,49 (m, 2H), 1,38~ 1,16
 30 (m, 6H), 0,85 (m, 9H).

Ejemplo 117 preparativo: Éster *terc*-butílico del ácido ((R)-1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-2-hidroxi-1-metil-etil]-carbámico

[0237] El procedimiento de reacción usado fue el mismo que el del Ejemplo 113. Rendimiento 0,27 g, 83 %. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,19 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 2,18 (d, 2H), 1,87 (d, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,18~ 1,02 (m, 3H), 0,87 (s, 9H).

40 Ejemplo 118 preparativo: Éster *terc*-butílico del ácido [(R)-1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-1-metil-2-(3-oxo-1,5-dihidro-2,4,3-benzodioxafosfepin-3-iloxi)-etil]-carbámico

[0238] El procedimiento de reacción fue el mismo que el del Ejemplo 114. Espuma blanca, 0,27 g, 83 %. ESI-EM (M-100): 606,40, temperatura ambiente 2,47 min.

45 Ejemplo 119 preparativo: Éster *terc*-butílico del ácido ((R)-1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-1-metil-2-fosfonooxi-etil]-carbámico

El procedimiento de reacción usado fue el mismo que el del Ejemplo 115 (precipitado blanco, 0,23 g, 91 %). ESI-EM
 50 (M-136): 467,20, temperatura ambiente 2,21 min.

Ejemplo 120: Éster mono-((R)-2-amino-2-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propílico} de ácido fosfórico

55 [0239] El procedimiento de reacción usado fue el mismo que el del Ejemplo 116 (sólido blanco, sal de HCl, 0,18 g, 94 %). ESI-EM (M+H)⁺: 504,30, temperatura ambiente 1,65 min. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,12 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,23~ 4,05 (m, 2H), 2,12 (d, 2H), 1,79 (d, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,16 (m, 2H), 1,06 (m, 1H), 0,86 (s, 9H).

Ejemplo 121 preparativo: (S)-4-[6-(4-*cis-terc*-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona

[0240] El procedimiento de reacción usado fue el mismo que el del Ejemplo 32 (940 mg, 35 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,45 (s, 1H), 7,85~ 7,77 (m, 3H), 7,48 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,27 (d, 1H), 2,20 (d, 2H), 1,81 (d, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,35 (q, 2H), 1,21 (q, 2H), 1,07 (m, 1H), 0,88 (s, 9H).

Ejemplo 122 preparativo: (S)-4-[6-(4-*trans-terc*-Butil-Ciclohexiloxi)-5-yodo-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona

[0241] El procedimiento de reacción usado fue el mismo que el del Ejemplo 33 (870 mg, 83 %). ESI-EM (M+H): 508,30, temperatura ambiente 2,32 min.

Ejemplo 123 preparativo: (S)-4-[6-(4-*trans-terc*-Butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona

[0242] El procedimiento de reacción usado fue el mismo que el del Ejemplo 34 (330 mg, 43 %). ESI-EM (M+23): 446,30, temperatura ambiente 1,67 min.

Ejemplo 124: (S)-2-Amino-2-[6-(4-*trans-terc*-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propan-1-ol

[0243] El procedimiento de reacción usado fue el mismo que el del Ejemplo 36 (93 mg, 33 %). ESI-EM (M+23)⁺: 446,30, temperatura ambiente 1,67 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,11 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 4,76 (t, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,12 (d, 2H), 1,92 (s, 2H), 1,79 (d, 2H), 1,44~ 1,30 (m, 5H), 1,22~ 1,01 (m, 3H), 0,85 (s, 9H).

Ejemplo 125 preparativo: (S)-4-[6-(4-*cis-terc*-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona

[0244] El procedimiento de reacción usado fue el mismo que el del Ejemplo 32 (200 mg, 16 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,45 (s, 1H), 7,85~ 7,77 (m, 3H), 7,48 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,27 (d, 1H), 2,20 (d, 2H), 1,81 (d, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,35 (q, 2H), 1,21 (q, 2H), 1,07 (m, 1H), 0,88 (s, 9H).

Ejemplo 126 preparativo: (S)-4-[6-(4-*cis-terc*-Butil-ciclohexiloxi)-5-yodo-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona

[0245] El procedimiento de reacción usado fue el mismo que el del Ejemplo 33 (226 mg, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,18 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,42 (q, 2H), 2,16 (d, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,63~ 1,47 (m, 4H), 1,13 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

Ejemplo 127 preparativo: (S)-4-[6-(4-*cis-terc*-Butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona

[0246] El procedimiento de reacción usado fue el mismo que el del Ejemplo 34 (45 mg, 46 %). ESI-EM (M+H): 450,20, temperatura ambiente 2,52 min.

Ejemplo 128: (S)-2-Amino-2-[6-(4-*cis-terc*-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propan-1-ol

[0247] El procedimiento de reacción usado fue el mismo que el del Ejemplo 35 (31 mg, 75 %). ESI-EM (M-16): 407,20, temperatura ambiente 1,78 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: c3,64 (q, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,74~ 1,46 (m, 9H), 1,09 (m, 1H), 0,86 (s, 9H).

Ejemplo 129 preparativo: (R)-4-(6-Hidroxi-5-yodonaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

[0248] La mezcla de (R)-4-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 221,7 mg, 0,0009114 moles), N-yodosuccinimida (226 mg, 0,00100 moles) y tetracloruro de circonio (33 mg, 0,00014 moles) en cloruro de metileno (16 ml, 0,25 moles) se agitó a temperatura ambiente durante 3h. Después de filtrar a través de Celite y lavar con cloruro de metileno, el residuo concentrado se purificó por cromatografía dando (R)-4-(6-hidroxi-5-yodonaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona como un sólido amarillo claro (290 mg, 86 %). CL-EM: R_f=1,33 min (370,07, M+1, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ: 8,10 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,77 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J= 2,1, 8,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,52 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 4,43 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 1,80 (s, 3

H).

Ejemplo de 130 referencia: (R)-4-(6-Hidroxi-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

- 5 **[0249]** A una disolución de (R)-4-(6-hidroxi-5-yodonaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 129, 290 mg, 0,78 mmoles), hexametilfosforamida (0,69 ml, 3,9 mmoles) y yoduro de cobre (I) (220 mg, 1,2 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4,0 ml, 51 mmoles) se añadió fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (0,52 ml, 3,9 mmoles). La mezcla se burbujeó a través de N₂ durante 10 min y se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y se
- 10 cromatografió dando el producto (R)-4-(6-hidroxi-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (240 mg, 99 %). La CL mostró pico del producto deseado R_f = 1,13 min. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 1,81 (s, 3H).

15 **Ejemplo 131 de referencia: (R)-4-(6-(trans-4-terc-Butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona**

- [0250]** La mezcla de *cis*-4-terc-butilciclohexanol (30,4 mg, 0,000195 moles), (R)-4-(6-hidroxi-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 130, 50,5 mg, 0,000162 moles) y trifenilfosfina (51,1 mg, 0,000195 moles) en tetrahidrofurano (2 ml, 0,02 moles) se calentó a reflujo, y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,0383 ml, 0,000195 moles) y se agitó y se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla se recogió en cloruro de metileno y se sometió a purificación por cromatografía con EtOAc/hexano (10:90 a 80:20) dando el producto (R)-4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (22,2 mg, 30 %). CL-EM: R_f = 2,41 min (450,46, M+1, 70 %; 491,47, M+ACN, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ =
- 25 8,25 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J = 9,3, 2,3 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 5,98 (s a, 1 H), 4,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 4,38 - 4,26 (m, 1 H), 2,19 (d, J = 13,1 Hz, 2 H), 1,89 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 1,87 (s, 3H), 1,59 - 1,48 (m, 2 H), 1,21 - 1,05 (m, 3 H), 0,89 (s, 9 H).

Ejemplo 132 preparativo: (4R)-4-Metil-4-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)oxazolidin-2-ona

- 30 **[0251]** La mezcla de espiro[5.5]undecan-3-ol (166,0 mg, 0,0009866 moles), (R)-4-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 200,0 mg, 0,0008222 moles) y trifenilfosfina (259 mg, 0,000987 moles) en tetrahidrofurano (7 ml, 0,08 moles) se calentó a reflujo y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,194 ml, 0,000987 moles) y se agitó y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se recogió en cloruro de
- 35 metileno y se sometió a purificación por cromatografía con EtOAc/hexano (10:90 a 80:20) dando el producto (4R)-4-metil-4-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)oxazolidin-2-ona como un sólido blanco (324 mg, 100 %). CL-EM R_f = 2,34 min 394,45 ([M+1]⁺, 100 %).

Ejemplo 133: (2R)-2-Amino-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

- 40 **[0252]** La mezcla de (4R)-4-metil-4-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)oxazolidin-2-ona (Ejemplo 132, 324 mg, 0,000823 moles) e hidróxido de litio (294 mg, 0,0123 moles) en etanol (7,1 ml, 0,12 moles) y agua (2,4 ml, 0,13 moles) se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre agua/CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo ampliamente con CH₂Cl₂ y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. El
- 45 residuo concentrado se recogió en cloruro de metileno y se sometió a purificación por cromatografía con MeOH/CH₂Cl₂ (10:90 a 80:20) dando el producto (2R)-2-amino-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol como un polvo blanco (94,5 mg, 31,2 %). CL-EM R_f = 1,70 min 351,34 ([M-NH₂]⁺, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ = 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 2,0, 8,7 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 2,4, 8,9 Hz, 1 H), 4,53 - 4,44 (m, 1 H), 3,75 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 3,70 (d, J =
- 50 11,0 Hz, 1 H), 2,01 - 1,88 (m, 2 H), 1,80 - 1,65 (m, 4 H), 1,55 (s, 3 H), 1,50 (m, 8 H), 1,42 - 1,30 (m, 4 H).

Ejemplo 134 preparativo: (2R)-1-Hidroxi-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)propan-2-ilcarbamato de terc-butilo

- 55 **[0253]** Se añadió (2R)-2-amino-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 133, 30,0 mg, 0,0000816 moles) en cloroformo (2 ml, 0,03 moles) y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 ml, 0,01 moles) y dicarbonato de di-terc-butilo (26,7 mg, 0,000122 moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La CCF mostró reacción completa. Después de la separación de la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con CHCl₃. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El residuo concentrado

se purificó por cromatografía con MeOH/CH₂Cl₂ (0-55 %) dando (2R)-1-hidroxi-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (36,3 mg, 95 %).

Ejemplo 135 preparativo: (2R)-1-(Fosfonooxi-o-xilileno)-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

[0254] A una disolución de (2R)-1-hidroxi-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 134, 36,5 mg, 0,0000780 moles) y 1H-tetrazol (16,4 mg, 0,000234 moles) en tetrahidrofurano (0,82 ml, 0,010 moles) se añadió N,N-dietilfosforamidito de o-xilileno (25,2 µl, 0,000117 moles) a ta. La mezcla
10 resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 d, luego se añadió peróxido de hidrógeno (180 µl, 0,0017 moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con NaS₂O₃ satd., luego se extrajo con EtOAc, luego se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se purificó por cromatografía con MeOH/CH₂Cl₂ (0-100 %) dando el fosfato (36,7 mg, 72 %).

15 Ejemplo 136 preparativo: (2R)-1-(Fosfonooxi)-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

[0255] Al compuesto del Ejemplo 135 (37,4 mg, 0,0000575 moles) en metanol (1,6 ml, 0,039 moles) se añadió 10 % de paladio sobre carbón (1:9, paladio:negro de carbón, 6,1 mg). La mezcla se agitó bajo hidrógeno (0,3 l, 0,01 moles) durante 2 h. Después se filtró el bruto a través de Celite y se lavó con MeOH. El residuo concentrado se
20 disolvió en CH₂Cl₂ y se purificó por cromatografía con MeOH/CH₂Cl₂ (0-50 %) dando el producto deseado (2R)-1-(fosfonooxi)-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo como un sólido blanco (13,6 mg, 43 %).

25 Ejemplo 137: Dihidrogenofosfato de (2R)-2-amino-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)propilo

[0256] Se disolvió (2R)-1-(fosfonooxi)-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 136, 13,6 mg, 0,0000248 moles) en ácido acético (0,78 ml, 0,014 moles) y se añadió 10 M de cloruro de hidrógeno en agua (0,2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 d. La liofilización dio dihidrogenofosfato de
30 (2R)-2-amino-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)propilo como un sólido blanco (4,0 mg, 36 %). La CL-EM dio un único pico R_f = 1,64 min (431,41, [M-16]⁺, 100 %, 895,73, [M+M+1], 20 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ = 7,82 - 7,89 (m, 3 H), 7,56 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 4,54 - 4,47 (m, 1 H), 4,14-4,17 (m, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 2 H), 1,86 (s, 3 H), 1,78 - 1,66 (m, 4 H), 1,50 (m, 8 H), 1,42 - 1,30 (m, 4 H).

35 Ejemplo 138 preparativo: (4R)-4-Metil-4-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)oxazolidin-2-ona

[0257] La mezcla de espiro[5.5]undecan-3-ol (39,3 mg, 0,000234 moles) y (R)-4-(6-hidroxi-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 130, 60,6 mg, 0,000195 moles) y trifenilfosfina (61,2 mg, 0,000234 moles) en tetrahidrofurano (2 ml, 0,02 moles) se calentó a reflujo, y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,0460 ml, 0,000234 moles) y se agitó y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se recogió en cloruro de metileno y se sometió a purificación por cromatografía con EtOAc/hexano (10:90 a 80:20) dando (4R)-
40 4-metil-4-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)oxazolidin-2-ona como un sólido blanco (62,5 mg, 70 %). CL-EM: R_f = 2,45 min 462,40 ([M+1]⁺, 70 %), 503,43 [M+42], 100 %).

45 Ejemplo 139: (2R)-2-Amino-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0258] La mezcla de (4R)-4-metil-4-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)oxazolidin-2-ona (Ejemplo 138, 62,5 mg, 0,000135 moles) e hidróxido de litio (36 mg, 0,0015 moles) en etanol (2 ml, 0,04 moles)
50 y agua (0,7 ml, 0,04 moles) se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre agua/CH₂Cl₂. La acuosa se extrajo ampliamente con CH₂Cl₂. Y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. El residuo concentrado se recogió en cloruro de metileno y se sometió a purificación por cromatografía con MeOH/CH₂Cl₂ (10:90 a 80:20) dando (2R)-2-amino-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol como un gel blanco (39,0 mg, 66 %). CL-EM: R_f = 1,86 min 419,30 ([M-16],
55 100 %).

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ = 8,15 (dd, J = 1,9, 9,2 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,71 (dd, J = 2,2, 9,3 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 4,68-4,59 (m, 1H), 3,76 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 3,70 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 1,95 - 1,83 (m, 2 H), 1,82 - 1,67 (m, 4 H), 1,54 (s, 3 H), 1,53 - 1,42 (m, 8 H), 1,42 - 1,28 (m, 4 H).

Ejemplo 140 preparativo: (2R)-1-Hidroxi-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

5 [0259] Se disolvió (2R)-2-amino-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 139, 17,2 mg, 0,0000395 moles) en cloroformo (2,0 ml, 0,026 moles) y se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1,0 ml, 0,010 moles) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (12,9 mg, 0,0000592 moles) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La CCF mostró reacción completa. Después de la separación de fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con CHCl_3 . La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El residuo concentrado se purificó por cromatografía con $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0-55 %) dando producto como un gel (15,3 mg, 72 %).

Ejemplo 141 preparativo: (2R)-1-(Fosfonooxi-o-xilileno)-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

15 [0260] A una disolución de (2R)-1-hidroxi-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 140, 15,3 mg, 0,0000286 moles) y 1H-tetrazol (6,00 mg, 0,0000857 moles) en tetrahidrofurano (0,30 ml, 0,0037 moles) se añadió N,N-dietilfosforamidito de o-xilileno (9,24 μl , 0,0000428 moles) a ta. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 d, luego se añadió peróxido de hidrógeno (64 μl , 0,00063 moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ satd., luego se extrajo con EtOAc, luego se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se purificó por cromatografía con $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0-100 %) dando el fosfato (20,5 mg, 99 %).

Ejemplo 142 preparativo: (2R)-1-(Fosfonooxi)-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-2-il carbamato de *terc*-butilo

30 [0261] Al producto intermedio anterior (Ejemplo 141, 20,5 mg, 0,0000286 moles) en metanol (0,79 ml, 0,020 moles) se añadió 10 % de paladio sobre carbón (1:9, paladio: negro de carbón, 3,0 mg, 0,0000028 moles). La mezcla se agitó bajo hidrógeno (0,1 l, 0,006 moles) durante 2 h. Se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH. El residuo concentrado se disolvió en CH_2Cl_2 y se purificó por cromatografía con $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0-50 %) dando (2R)-1-(fosfonooxi)-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo como un sólido blanco (7,0 mg, 40 %).

Ejemplo 143: Dihidrogenofosfato de (2R)-2-amino-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propilo

40 [0262] Se disolvió (2R)-1-(fosfonooxi)-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 142, 7,0 mg, 0,000011 moles) en cloruro de metileno (0,40 ml, 0,0063 moles) y se añadió ácido trifluoroacético (0,07 ml, 0,0009 moles) y la mezcla se agitó durante 1 h. La liofilización dio dihidrogenofosfato de (2R)-2-amino-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propilo como un sólido blanco (6,0 mg, 100 %). CL-EM: $R_f = 1,74$ min (516,35, $[\text{M}+1]^+$, 100 %). RMN ^1H (400 MHz, MeOD) $\delta = 8,22$ (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H), 8,09 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,66 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,69 - 4,61 (m, 1 H), 4,31 (dd, $J = 1,9, 9,0$ Hz, 1 H), 4,20 - 4,12 (m, 1 H), 1,90 - 1,83 (m, 2 H), 1,82 (s, 3 H), 1,79 - 1,60 (m, 4 H), 1,50 - 1,30 (m, 12 H).

Ejemplo 144 preparativo: Trifluorometanosulfonato de (R)-6-(4-metil-2-oxooxazolidin-4-il)naftalen-2-ilo

50 [0263] Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,144 ml, 0,000859 moles) lentamente a una disolución que contenía (R)-4-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 190 mg, 0,00078 moles), piridina (2 ml, 0,02 moles) y cloruro de metileno (2 ml, 0,03 moles) a 0 °C. Después de agitar durante la noche, la CCF mostró reacción completa. Después de la concentración, el bruto se purificó por cromatografía usando un gradiente del 0-100 % de EtOAc/hexano dando trifluorometanosulfonato de (R)-6-(4-metil-2-oxooxazolidin-4-il)naftalen-2-ilo como gel amarillo (259 mg, 88 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 -d) $\delta = 7,95$ (s, 1 H), 7,94 - 7,89 (m, 2 H), 7,77 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 7,59 (dd, $J = 1,6, 8,6$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 1,88 (s, 3 H).

Ejemplo 145 preparativo: (R)4-(6-((4-*terc*-Butilciclohexil)metil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

[0264] Una disolución de 4-*terc*-butilciclohexilmetiltrifluoroborato de potasio (100 mg, 0,0004 moles), [1,1'-

Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (31,4 mg, 0,0000384 moles), trifluorometanosulfonato de (R)-6-(4-metil-2-oxooxazolidin-4-il)naftalen-2-ilo (Ejemplo 144, 144 mg, 0,000384 moles) y carbonato de cesio (0,376 g, 0,00115 moles) en 1,4-dioxano (4,6 ml, 0,059 moles) y agua (0,5 ml, 0,03 moles) se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, se filtró, seguido de extracción con éter. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄, y se filtraron. El residuo concentrado se purificó por cromatografía con gel de sílice bajo 0-100 % de EtOAc/hexano dando (R)-4-(6-((4-*terc*-butilciclohexil)metil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona como un sólido (18,6 mg, 12,8 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,79 (s a, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,45 (dd, J = 1,9, 8,6 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,83 (s a, 1 H), 4,46 - 4,39 (m, 2 H), 2,82 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 2,09 (m., 1 H), 1,87 (s, 3 H), 1,68 - 1,40 (m, 5 H), 1,39 - 1,24 (m, 2 H), 1,08 - 0,96 (m, 1 H), 0,91 (s, 9 H).

Ejemplo 146 preparativo: (R)-2-Amino-2-(6-((4-*terc*-butilciclohexil)metil)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0265] La mezcla de (R)-4-(6-((4-*terc*-butilciclohexil)metil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 145, 18,6 mg, 0,0000490 moles) e hidróxido de litio (12,9 mg, 0,000539 moles) en etanol (1 ml, 0,02 moles) y agua (0,50 ml, 0,028 moles) se calentó a reflujo durante la noche. el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre agua/CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo ampliamente con CH₂Cl₂ y la orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. El residuo concentrado se recogió en cloruro de metileno y se sometió a cromatografía con MeOH/CH₂Cl₂ (10:90 a 80:20) dando (R)-2-amino-2-(6-((4-*terc*-butilciclohexil)metil)naftalen-2-il)propan-1-ol como un sólido blanco (4,6 mg, 26 %). CL-EM: R_f=1,76 min 337,36 [M-NH₂]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,88 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,52 (dd, J = 1,8, 8,7 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 3,82 - 3,75 (m, 1 H), 3,72 - 3,67 (m, 1 H), 2,80 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,69 (s a, 1 H), 2,08 (s a, 1 H), 1,64 (d, J = 12,9 Hz, 2 H), 1,56 (s a, 5 H), 1,46 (tt, J = 4,0, 13,0 Hz, 2 H), 1,38 - 1,24 (m, 2 H), 1,03 (tt, J = 3,1, 11,9 Hz, 1 H), 0,91 (s, 9 H).

Ejemplo 147 preparativo: 2-Bromo-6-(*trans*-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftaleno

[0266] Se combinaron 6-bromo-2-naftalenol (7 g, 0,03 moles), 4-*terc*-butil-ciclohexanol (5,4 g, 0,034 moles) y trifenilfosfina (9,9 g, 0,038 moles) en tolueno seco (100 ml, 1 mol) y se agitó bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (7,6 g, 0,038 moles) y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. Entonces, la reacción se extinguió con 100 ml agua y se diluyó con 100 ml de éter etílico. Entonces, la mezcla se lavó con HCl 1,0 N, Na₂CO₃ sat. y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida. Entonces, la reacción en bruto se disolvió en DCM, se absorbió sobre 25 g de sílice y se purificó en dos porciones iguales (carga seca) por cromatografía en columna (0-10 % de EtOAc/hexanos, columna de 220 g, el pico es ancho hasta aproximadamente el 2-3 % de porción de EtOAc del gradiente) dando 5,5 g del compuesto deseado como un sólido blanco (50 %). ESI-EM: 362 (M+H)⁺.

Ejemplo 148 preparativo: 6-Bromo-2-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1-yodonaftaleno

[0267] A una disolución de 2-bromo-6-(*trans*-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftaleno (Ejemplo 147, 500 mg, 0,001 moles) en cloruro de metileno (2 ml, 0,03 moles) se añadió N-yodosuccinimida (600 mg, 0,003 moles), seguido de tetracloruro de circonio (60 mg, 0,0003 moles) a 23 °C. Entonces, la mezcla de reacción se sonicó y se agitó durante 5 minutos a 23 °C. Entonces, la reacción se diluyó con DCM y los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de un filtro de 4 micrómetros. Se añadió 1 g de SiO₂ directamente a la disolución y el disolvente se eliminó entonces a presión reducida. Entonces, el SiO₂ se cargó sobre una columna (SiO₂, 24 g, 0-10 % de acetato de etilo/hexanos (se ejecutaron hexanos puros durante los 9 primeros minutos de un gradiente de 30 min)) dando el DP como un sólido amorfo de color tostado con 20 % de impureza (SM) por RMN H. Entonces, el material se trituró con metanol, se filtró y se secó sobre el filtro dando 386 mg del producto deseado como un sólido blanco con (60 %). ESI-EM: 488 (M+H)⁺.

Ejemplo 149 preparativo: 6-Bromo-2-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftaleno

[0268] Se combinaron 6-bromo-2-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1-yodonaftaleno (Ejemplo 148, 1,09 g, 2,24 mmoles) y yoduro de cobre (I) (298 mg, 1,57 mmoles) en un vial de 40 ml y se purgó con nitrógeno. Luego se añadió N,N-dimetilformamida (13,2 ml, 1,70E2 mmoles) seguido de hexametilfosforamida (0,778 ml, 4,47 mmoles). Luego se añadió gota a gota fluorosulfonilfluoroacetato de metilo (0,569 ml, 4,47 mmoles) a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C sobre un bloque térmico durante 3 horas. Entonces, la reacción se filtró y la mayoría de la DMF se eliminó a presión reducida. Entonces, el residuo se disolvió en éter etílico/hexanos (4:1) y se lavó con agua tres veces. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y

se concentraron a sequedad. El material se purificó por cromatografía en columna (0-40 % de EtOAc/hexanos) dando 634 mg del producto deseado como un sólido amarillo (58 %). ESI-EM: 430 (M+H)⁺.

Ejemplo 150 preparativo: {3-[6-(4-*terc*-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-oxetan-3-il}-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico

[0269] Una disolución de 2-bromo-6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftaleno (Ejemplo 147, 0,500 g, 0,00138 moles) en éter (2,4 ml, 0,023 moles) a -78 °C se añadió a 2,0 M de *n*-butil-litio en ciclohexano (0,755 ml, 0,00151 moles) y se agitó durante 30 min y se dejó calentar a 0 °C durante 5 min. A la disolución de (S)-oxetan-3-ilidenamida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (0,220 g, 0,00126 moles) en tolueno (12 ml, 0,12 moles) a -78 °C se añadió 2,0 M de trimetilaluminio en tolueno (0,692 ml, 0,00138 moles). La disolución de organolitio se transfirió a la mezcla anterior por jeringuilla. Y la mezcla se agitó a -41 °C durante 3 h. La reacción se inactivó con una disolución saturada acuosa de Na₂SO₄, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, se lavó con salmuera y se secó. La mezcla se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 0-100 % de EtOAc/hexano dando (R)-N-(3-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)oxetan-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida como un sólido pegajoso blanco (0,35 g, 61 %). CL-EM: R_f = 2,24 min 458,30 [M+1], 100 %. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 7,80 - 7,72 (m, 3 H), 7,34 (dd, J = 1,8, 8,6 Hz, 1 H), 7,21 - 7,15 (m, 2 H), 5,35 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 5,14 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 5,11 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 5,08 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,29 (tt, J = 4,3, 10,8 Hz, 1 H), 4,16 (s a, 1 H), 2,29 (d, J = 10,6 Hz, 2 H), 1,91 (d, J = 11,6 Hz, 2 H), 1,78 (s a, 1 H), 1,46 (q, J = 12,0 Hz, 2 H), 1,21 (s, 9 H), 1,20 - 1,06 (m, 3 H), 0,91 (s, 9 H).

Ejemplo 151: 3-(6-(*trans*-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)oxetan-3-amina

[0270] A una disolución de {3-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-oxetan-3-il}-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (Ejemplo 150, 86 mg, 0,19 mmoles) en cloruro de metileno (2 ml, 30 mmoles) se añadió 2,0 M de cloruro de hidrógeno en éter (0,188 ml, 0,376 mmoles) y se agitó 10 min. Se formó un precipitado y se añadió ciclohexano para diluir la mezcla. Después de eliminar el disolvente, el residuo se disolvió en cloruro de metileno, se añadió NH₄OH ac. 1 M y la fase orgánica extraída se secó y se cromatografió con MeOH/CH₂Cl₂ (20-40 %) dando 3-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)oxetan-3-amina como un sólido (44,8 mg, 67 %). CL-EM: R_f = 1,55 min 337,20 ([M-16]). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 7,84 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,81 - 7,70 (m, 2 H), 7,66 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,22 - 7,12 (m, 2 H), 5,09 (d, J = 6,7 Hz, 2 H), 4,81 (d, J = 6,7 Hz, 2 H), 4,29 (tt, J = 4,2, 10,8 Hz, 1 H), 2,29 (d, J = 13,2 Hz, 2 H), 1,91 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 1,56 - 1,39 (m, 2 H), 1,29 - 1,02 (m, 3 H), 0,91 (s, 9 H).

Ejemplo 152 preparativo: {3-[6-(*trans*-4-*terc*-Butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-oxetan-3-il}-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico

[0271] A una disolución de 6-bromo-2-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftaleno (Ejemplo 149, 0,594 g, 0,00138 moles) en éter (2,4 ml, 0,023 moles) a -78 °C se añadió 2,0 M de *n*-butil-litio en ciclohexano (0,755 ml, 0,00151 moles) y se agitó durante 30 min y luego se calentó a 0 °C durante 5 min. A una disolución de (S)-oxetan-3-ilidenamida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (0,220 g, 0,00126 moles) en tolueno (12 ml, 0,12 moles) a -78 °C se añadió 2,0 M de trimetilaluminio en tolueno (0,692 ml, 0,00138 moles). La disolución de organolitio se transfirió a la mezcla anterior por jeringuilla. Y la mezcla se agitó a -41 °C durante 3 h. La reacción se inactivó con una disolución saturada de Na₂SO₄, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, se lavó con salmuera y se secó. La mezcla se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice con 0-100 % de EtOAc/hexano dando (R)-N-(3-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)oxetan-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida como un sólido pegajoso blanco. CL-EM: R_f = 2,37 min 526,20 [M+1], 100 %. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 8,25 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J = 2,1, 9,2 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 5,34 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 5,15 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 5,10 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 5,04 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 4,39 - 4,28 (m, 1 H), 4,15 (s, 1 H), 2,21 (d, J = 9,9 Hz, 2 H), 1,89 (d, J = 10,2 Hz, 2 H), 1,65 - 1,47 (m, 3 H), 1,23 (s, 9 H), 1,21 - 1,01 (m, 4 H), 0,89 (s, 9 H). P.f. 86,8-90°C.

Ejemplo 153: 3-(6-(*trans*-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)oxetan-3-amina

[0272] A una disolución de {3-[6-(*trans*-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-oxetan-3-il}-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (Ejemplo 152, 332 mg, 0,632 mmoles) en cloruro de metileno (7 ml, 100 mmoles) se añadió 2,0 M de cloruro de hidrógeno en éter (0,632 ml, 1,26 mmoles) y se agitó durante 10 min. Se formó un precipitado y se añadió ciclohexano para diluir la mezcla. Después de eliminar el disolvente, el residuo se disolvió en cloruro de metileno, se añadió NH₄OH ac. 1 M, la fase orgánica extraída se secó y se sometió a cromatografía en gel de sílice con MeOH/CH₂Cl₂ (20-40 %) dando 3-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)oxetan-3-amina como un sólido (213,7 mg, 80 %). CL-EM: R_f = 1,67 min 405,20 ([M-16]).

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ = 8,27 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J = 2,1, 9,3 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 5,06 (d, J = 6,5 Hz, 2 H), 4,82 (d, J = 6,5 Hz, 2 H), 4,38 - 4,24 (m, 1 H), 2,20 (d, J = 12,4 Hz, 2 H), 1,93 - 1,82 (m, 2 H), 1,55 (s a, 2 H), 1,41 - 1,09 (m, 5 H), 0,89 (s, 9 H).

5 Ejemplo 154 preparativo: (R)-4-(6-(3-(Benciloxi)feniltio)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

[0273] Se disolvieron trifluorometanosulfonato de (R)-6-(4-metil-2-oxooxazolidin-4-il)naftalen-2-ilo (Ejemplo 144, 30,0 mg, 0,0000799 moles), 3-benciloxi-benzenotiol (20,7 mg, 0,0000959 moles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (8,78 mg, 9,59E-6 moles) y Xantphos (11,1 mg, 0,0000192 moles) en 1,4-dioxano (3 ml, 0,04 moles, anhidro), se desgasificó a bajo vacío y se rellenó con N_2 cinco veces. N,N-diisopropiletilamina (0,0418 ml, 0,000240 moles) previamente desgasificada de la misma forma se añadió bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía con EtOAc/hexano (0:100 a 10:90) dando (R)-4-(6-(3-(benciloxi)feniltio)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona como un producto sólido (30,0 mg, 85 %). R_f (EtOAc:hexano 15 = 1:9) = 0,3.

Ejemplo 155 de referencia: (R)-2-Amino-2-(6-(3-(benciloxi)feniltio)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0274] Se disolvió (R)-4-(6-(3-(benciloxi)feniltio)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 154, 30,0 mg, 0,0000679 moles) en etanol (2 ml, 0,03 moles) y agua (0,8 ml, 0,05 moles), luego se añadió hidróxido de litio (17 mg, 0,00072 moles) y se calentó a reflujo durante la noche. La CL-EM no muestra SM y un nuevo pico a 1,51 399,17 ($[\text{M}-\text{NH}_2]^+$, 100). Después de la concentración, el residuo se recogió en cloruro de metileno y agua. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno y se concentró. La cromatografía en columna con MeOH/cloruro de metileno dio (R)-2-amino-2-(6-(3-(benciloxi)feniltio)naftalen-2-il)propan-1-ol como un sólido blanco (26,0 mg, 92 %). CL-EM 1,51 399,17 ($[\text{M}-\text{NH}_2]^+$, 100 %). RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ = 7,95 (s a, 1 H), 7,89 - 7,76 (m, 3 H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,43 - 7,20 (m, 7 H), 6,98 - 6,87 (m, 3 H), 5,00 (s a, 2 H), 3,84 - 3,77 (m, 1 H), 3,77 - 3,69 (m, 1 H), 1,60 (s, 3 H).

Ejemplo 155 preparativo: 2-(6-(3-(Benciloxi)feniltio)naftalen-2-il)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (R)-terc-butilo

[0275] A una disolución de (R)-2-amino-2-(6-(3-(benciloxi)feniltio)naftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 154, 26,0 mg, 0,0000626 moles) en cloroformo (3 ml, 0,04 moles) y bicarbonato sódico acuoso saturado (2 ml, 0,02 moles) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (25,4 mg, 0,000116 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La CCF mostró reacción completa. Después de la separación de la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con CHCl_3 . La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El residuo concentrado se purificó por cromatografía con MeOH/ CH_2Cl_2 (0-55 %) dando el producto. La RMN ^1H confirmó la estructura.

Ejemplo 156 preparativo: 2-(6-(3-(Benciloxi)feniltio)naftalen-2-il)-1-(di-terc-butoxifosforiloxi)propan-2-ilcarbamato de (R)-terc-butilo

[0276] A una disolución de 2-(6-(3-(benciloxi)feniltio)naftalen-2-il)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 155, 20,0 mg, 0,0000388 moles) y 1H-tetrazol (30,4 mg, 0,000434 moles) en tetrahidrofurano (2 ml, 0,02 moles) se añadió N,N-diethylfosforamidito de di-terc-butilo (60,1 μl , 0,000216 moles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se añadió peróxido de hidrógeno (180 μl , 0,0017 moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado, luego se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se purificó por cromatografía con MeOH- CH_2Cl_2 (0-20 %) dando 2-(6-(3-(benciloxi)feniltio)naftalen-2-il)-1-(di-terc-butoxifosforiloxi)propan-2-ilcarbamato de (R)-terc-butilo como gel (28 mg, 100 %).

50 Ejemplo 157 de referencia: Dihidrogenofosfato de (R)-2-amino-2-(6-(3-(benciloxi)feniltio)naftalen-2-il)propilo

[0277] Se disolvió 2-(6-(3-(benciloxi)feniltio)naftalen-2-il)-1-(di-terc-butoxifosforiloxi)propan-2-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 156) en ácido acético (2,0 ml, 0,035 moles) y cloruro de hidrógeno 10 M en agua (0,5 ml) y se agitó durante 1 d. La eliminación del disolvente y concentración dio un aceite, que se añadió a agua y éter. La fase acuosa se concentró y se purificó por HPLC preparativa 0,1 % de TFA agua/ACN dando dihidrogenofosfato de (R)-2-amino-2-(6-(3-(benciloxi)feniltio)naftalen-2-il)propilo como un sólido (1,1 mg, 4 %). CL-EM 1,56 496,25 ($\text{M}+1$, 40 %), 991,66. RMN ^1H muestra bastante puro. RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ = 7,98 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 7,39 - 7,25 (m, 6 H), 7,05 - 6,95 (m, 3 H), 5,06 (s, 2 H), 4,29 (dd, J = 5,0, 11,0 Hz, 1 H), 4,16 (dd, J = 5,4, 11,0 Hz, 1 H), 1,86 (s, 3 H).

Ejemplo 158 preparativo: (R)-4-(6-(*cis*-4-Ciclohexilciclohexiloxi)-5-yodonaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

- [0278]** A una disolución de (R)-4-(6-(*cis*-4-ciclohexilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (35,0 mg, 0,0000859 moles) en cloruro de metileno (2 ml, 0,03 moles) se añadió N-yodosuccinimida (38,6 mg, 0,000172 moles), seguido de tetracloruro de circonio (4,00 mg, 0,0000172 moles) a 23 °C. Entonces, la mezcla de reacción se soncó y se agitó durante 5 minutos a 23 °C. La CCF y EM/CL indicó una reacción limpia. La mayoría del disolvente se eliminó. Se eliminó el sólido mediante filtración a través de una almohadilla de Celite. Entonces, la mezcla se cargó sobre una columna (SiO₂, 4 g, 0-50 % de acetato de etilo/hexanos) dando un producto puro (42,3 g, 92 %).
- 10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,82 (s a, 1H), 4,37 - 4,46 (m, 2H), 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,05 - 2,13 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,62 - 1,79 (m, 9H), 1,46 - 1,60 (m, 4H), 1,10 - 1,30 (m, 4H), 0,95 - 1,08 (m, 1H); EM: (M+1): 534,30.

15 Ejemplo 159 preparativo: (R)-(6-(*cis*-4-Ciclohexilciclohexiloxi)-5-trifluorometilnaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

- [0279]** Se dispuso (R)-(6-(*cis*-4-ciclohexilciclohexiloxi)-5-yodonaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 158, 42,0 mg, 0,0000787 moles), yoduro de cobre (I) (22,5 mg, 0,000118 moles) en un vial y se purgó con N₂. Se añadió N,N-dimetilformamida (1,00 ml, 0,0129 moles), seguido de hexametilfosforamida (68,5 µl, 0,000394 moles). Se añadió gota a gota fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (50,1 µl, 0,000394 moles) a 23 °C. Entonces, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. La reacción se completó y se formó el producto deseado. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a 23 °C y se filtró. La mayoría del disolvente se eliminó a vacío, y se añadió agua a la disolución de residuo. Se recogió sólido, y se lavó con agua (50 x 5 ml) y luego hexanos (20 x 3 ml) dando un
- 20 producto puro (35 mg g, 93 %). RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,26 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 9,2, 1,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,80 (s a, 1H), 4,38 - 4,48 (m, 2H), 2,04 - 2,15 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,74 (d, J = 8,5 Hz, 4H), 1,49 - 1,66 (m, 8H), 1,08-1,32 (m, 5H), 0,94 - 1,06 (m, 1H). EM (M+1): 476,30.

30 Ejemplo 160: (R)-2-Amino-2-(6-(*cis*-4-ciclohexilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol

- [0280]** Se disolvió (R)-(6-(*cis*-4-ciclohexilciclohexiloxi)-5-trifluorometilnaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 159, 55,4 mg, 0,000116 moles) en etanol (2 ml, 0,03 moles), seguido de hidróxido de litio 4 M en agua (1 ml, 0,004 moles). Entonces, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 horas. Se eliminó todo el disolvente.
- 35 El sólido se extrajo con DCM y se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación de disolvente dio el producto deseado (25 mg, 48 %). RMN ¹H (MeOD) δ: 7,99 - 8,06 (m, 1H), 7,93 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,54 - 3,65 (m, 2H), 1,89 - 2,04 (m, 2H), 1,65 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 1,43 - 1,59 (m, 8H), 1,41 (s, 3H), 1,00 - 1,22 (m, 7H), 0,87 - 0,99 (m, 1H). EM (M+Na⁺): 472,30.

40 Ejemplo 161 preparativo: (R)-(6-(*trans*-4-Ciclohexilciclohexiloxi)-5-yodonaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

- [0281]** Los mismos procedimientos que se han descrito anteriormente en el Ejemplo 158 dieron el producto con un rendimiento del 98 %. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,74 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,37 - 4,46 (m, 2H), 4,22 - 4,34 (m, 1H), 2,18 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 1,78 - 1,90 (m, 7H), 1,54 - 1,76 (m, 9H), 1,05 - 1,30 (m, 6H), 0,91 - 1,03 (m, 1H). EM (M+1): 534,30.

Ejemplo 162 preparativo: (R)-(6-(*trans*-4-Ciclohexilciclohexiloxi)-5-trifluorometilnaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

- [0282]** Los mismos procedimientos que se han descrito anteriormente en el Ejemplo 159 dieron el producto con un rendimiento del 91 %. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,38 - 4,48 (m, 2H), 4,25 - 4,36 (m, 1H), 2,15 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 1,84 (s, 5H), 1,46-1,77 (m, 8H), 1,04 - 1,23 (m, 7H), 0,92 - 1,02 (m, 1H). EM (M+1): 476,30.

55 Ejemplo 163: (R)-2-Amino-2-(6-(*trans*-4-ciclohexilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol

- [0283]** Los mismos procedimientos que se han descrito anteriormente en el Ejemplo 160 dieron el producto con un rendimiento del 79 % rendimiento. RMN ¹H (MeOD) δ: 8,09 - 8,16 (m, 1H), 8,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J

= 1,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 9,3, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,35 - 4,47 (m, 1H), 3,64 - 3,77 (m, 2H), 2,16 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 1,84 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 1,74 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 1,66 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,40 - 1,55 (m, 5H), 1,07 - 1,31 (m, 7H), 0,95 - 1,07 (m, 2H). EM (M+Na⁺): 472,30.

5 Ejemplo 164 preparativo: (R)-2-(6-(trans-4-Ciclohexilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de terc-butilo

[0284] Se disolvió (R)-2-amino-2-(6-(trans-4-ciclohexilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 163, 30,0 mg, 0,000667 moles) en cloruro de metileno (6 ml, 0,09 moles), seguido de dicarbonato de di-
 10 *terc*-butilo (30,6 mg, 0,000140 moles), carbonato de potasio (18,4 mg, 0,000133 moles) y agua (4 ml, 0,2 moles) a 23 °C. Entonces, la mezcla de reacción se dejó con agitación durante 5 h hasta que todo el SM se convirtió en el producto intermedio deseado. Procesamiento convencional, y se purificó por cromatografía (SiO₂, 4 g, 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) dando el producto intermedio deseado, (R)-2-(6-(trans-4-ciclohexilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (28,2 mg, 77 %). RMN ¹H (MeOD) δ: 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,26 - 4,38 (m, 1H), 3,64 - 3,75 (m, 1H), 3,54 - 3,62 (m, 1H), 2,07 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 1,74 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,23 - 1,47 (m, 11H), 0,99 - 1,16 (m, 5H), 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 9H).

20 Ejemplo 165 preparativo: (R)-2-(6-(trans-4-Ciclohexilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-1-(di-terc-butoxifosforiloxi)propan-2-ilcarbamato de terc-butilo

[0285] (R)-2-(6-(trans-4-Ciclohexilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 164) se trató entonces con N,N-dietilfosforamidito de di-*terc*-butilo (66,6 mg, 0,000267 moles) y 1H-tetrazol (23,4 mg, 0,000334 moles) en tetrahidrofurano (2 ml, 0,03 moles) a 23 °C durante 8 horas. Se añadió 9
 25 M de peróxido de hidrógeno en agua (0,0296 ml, 0,000267 moles) a la mezcla de reacción a -20 °C, y entonces, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 23 °C, seguido de tiosulfato de sodio (52,8 mg, 0,000334 moles) a -30 °C. Se eliminó todo el exceso de disolventes, y el residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, 4 g, 0-35 % de acetato de etilo/hexanos) dando un producto puro intermedio (30,3 mg, 80 %). RMN ¹H (MeOD) δ: 8,11 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 9,2, 1,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,38 - 4,49 (m, 1H), 4,34 (s a, 1H), 4,25 - 4,31 (m, 1H), 2,17 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 1,85 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 1,70 - 1,79 (m, 6H), 1,60 - 1,69 (m, 1H), 1,51 (m, 13H), 1,41 - 1,47 (m, 23H), 0,97 - 1,32 (m, 2H).

35 Ejemplo 166: Dihidrogenofosfato de (R)-2-amino-2-(6-(trans-4-ciclohexilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propilo

[0286] (R)-2-(6-(trans-4-Ciclohexilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-1-(di-*terc*-butoxifosforiloxi)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 165) se disolvió entonces en metanol (2 ml, 0,06 moles) seguido de 6 M de cloruro de hidrógeno en agua (1 ml, 0,007 moles). Entonces, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. Todos los disolventes se eliminaron, el producto en bruto se purificó entonces
 40 mediante cromatografía inversa (4,3 g, 10-90 % de acetonitrilo con 0,1 % de TFA/agua con 0,1 % de TFA 7,2 mg, 17 %). RMN ¹H (MeOD) δ: 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,43 - 4,56 (m, 1H), 4,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 1,81 - 1,91 (m, 5H), 1,71 - 1,79 (m, 4H), 1,67 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,40 - 1,57 (m, 2H), 1,10 - 1,32 (m, 7H), 0,97 - 1,08 (m, 2H). EM (M+1): 530,0.

45 Ejemplo 167: (R)-2-Amino-2-(6-(cis-4-isopropilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0287] Se preparó (R)-2-amino-2-(6-(cis-4-isopropilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol a partir de (R)-4-(6-(cis-4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona por el mismo procedimiento de 3
 50 etapas que se ha descrito anteriormente en los Ejemplos 158-160 (rendimiento del 62 %). RMN ¹H (MeOD) δ: 8,03 (dd, J = 9,4, 1,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,78 (s a, 1H), 3,53 - 3,67 (m, 2H), 1,90 - 2,05 (m, 2H), 1,31 - 1,61 (m, 9H), 1,18 (m, 1H), 1,10 (m, 1H), 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 6H). EM (M+Na⁺): 432,30.

55 Ejemplo 168: (R)-2-Amino-2-(6-(trans-4-isopropilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0288] Se preparó (R)-2-amino-2-(6-(trans-4-isopropilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol a partir de (R)-4-(6-(trans-4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona por el mismo procedimiento de 3 etapas que se ha descrito anteriormente en los Ejemplos 158-160 (rendimiento del 81 %). RMN ¹H (CLOROFORMO-

d) δ : 8,07 - 8,16 (m, 1H), 8,02 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,32 - 4,48 (m, 1H), 3,62 - 3,76 (m, 2H), 2,15 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 1,81 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 1,38 - 1,57 (m, 7H), 1,23 - 1,36 (m, 1H), 1,07 - 1,21 (m, 1H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 6H). EM (M+Na⁺): 432,30.

5 Ejemplo 169: Dihidrogenofosfato de (R)-2-amino-2-(6-(trans-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propilo

[0289] Se preparó dihidrogenofosfato de (R)-2-amino-2-(6-(trans-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propilo a partir de (R)-2-amino-2-(6-(trans-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol por los mismos procedimientos que se han descrito anteriormente en los Ejemplos 164-166 (rendimiento del 29 %). RMN ¹H (MeOD) δ : 8,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,70 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 11,0, 4,5 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 11,2, 4,9 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,00 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,50 - 1,75 (m, 6H), 1,45 (m, 2H). EM (M+1): 512,20.

15 Ejemplo 170 preparativo: (R)-4-Metil-4-(6-(3-(trifluorometil)fenoxi)naftalen-2-il)oxazolidin-2-ona

[0290] Se dispusieron (R)-4-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 65 mg, 0,27 mmoles), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (101 mg, 0,54 mmoles) y acetato cúprico (48,5 mg, 0,000267 moles) en un vial, se purgó con N₂, seguido de cloruro de metileno (2 ml, 0,03 moles) y trietilamina (0,186 ml, 0,00134 moles) a 23 °C. La reacción se dejó con agitación durante aproximadamente durante 10 horas, y se filtró. Entonces, el material en bruto se purificó mediante cromatografía (SiO₂, 4 g, 0-35 %) dando un producto puro (22 mg, 31 %). RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ : 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 2H), 7,37 - 7,43 (m, 1H), 7,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,31 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,39 - 4,49 (m, 2H), 1,87 (s, 3H). EM (M+1): 388,20.

Ejemplo 171 de referencia: (R)-2-Amino-2-(6-(3-(trifluorometil)fenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0291] Se disolvió (R)-4-metil-4-(6-(3-(trifluorometil)fenoxi)naftalen-2-il)oxazolidin-2-ona (Ejemplo 170, 20,0 mg, 0,000052 moles) en etanol (2 ml, 0,03 moles), seguido de 4 M de hidróxido de litio en agua (1 ml, 0,004 moles). Entonces, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 horas. Se eliminó todo el disolvente. El sólido se extrajo con DCM y se purificó mediante HPLC dando el producto deseado (10 mg, 52 %). RMN ¹H (MeOD) δ : 7,91 - 8,00 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,58 (m, 1H), 7,35 - 7,44 (m, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 3H), 3,64 - 3,78 (m, 2H), 1,52 (s, 3H). EM (M+1): 362,0.

35 Ejemplo 172 de referencia: (R)-2-Amino-2-(6-(3-clorofenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0292] El compuesto se preparó en un procedimiento de dos etapas análogo al descrito en los Ejemplos 170-171. RMN ¹H (MeOD) δ : 7,79 - 7,89 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,29 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 3,54 - 3,67 (m, 2H), 1,42 (s, 3H). EM (M+Na⁺): 350,10.

Ejemplo 173 de referencia: (R)-2-Amino-2-(6-(4-clorofenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

45 [0293] El compuesto se preparó en un procedimiento de dos etapas análogo al descrito en los Ejemplos 170-171. RMN ¹H (MeOD) δ : 7,79 - 7,89 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,12 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,90 (td, J = 4,5, 2,3 Hz, 1H), 3,55 - 3,67 (m, 2H), 1,42 (s, 3H). EM (M+Na⁺): 350,10.

50 Ejemplo 174 de referencia: (R)-2-Amino-2-(6-(3-bromofenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0294] El compuesto se preparó en un procedimiento de dos etapas análogo al descrito en los Ejemplos 170-171. RMN ¹H (MeOD) δ : 7,79 - 7,88 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,12 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,90 (td, J = 4,5, 2,3 Hz, 1H), 3,55 - 3,67 (m, 2H), 1,42 (s, 3H). EM (M-16): 355,10, 357,10.

Ejemplo 175 de referencia: (R)-2-Amino-2-(6-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0295] El compuesto se preparó en un procedimiento de dos etapas análogo al descrito en los Ejemplos 170-

171. RMN ^1H (MeOD) δ : 7,81 - 7,90 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,87 - 6,97 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 3,55 - 3,68 (m, 2H), 1,42 (s, 3H). EM (M-16): 361,20.

5 Ejemplo 176 de referencia: (R)-2-Amino-2-(6-(4-etilfenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0296] El compuesto se preparó en un procedimiento de dos etapas análogo al descrito en los Ejemplos 170-171. RMN ^1H (MeOD) δ : 7,81 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,53 - 7,61 (m, 1H), 7,48 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,06 - 7,16 (m, 4H), 6,82 - 6,90 (m, 2H), 3,53 - 3,65 (m, 2H), 2,55 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,7 Hz, 10 4H). EM (M+Na⁺): 344,20.

Ejemplo 177 de referencia: (R)-2-Amino-2-(6-(3-isopropilfenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0297] El compuesto se preparó en un procedimiento de dos etapas análogo al descrito en los Ejemplos 170-171. RMN ^1H (MeOD) δ : 7,93 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,74 (m, 1H), 7,59 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 15 7,27 - 7,33 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,78 - 6,86 (m, 1H), 3,64 - 3,76 (m, 2H), 2,88 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 1,51 (s, 3 H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6H). EM (M+Na⁺): 358,20.

Ejemplo 178 de referencia: (R)-2-Amino-2-(6-(4-isobutilfenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0298] El compuesto se preparó en un procedimiento de dos etapas análogo al descrito en los Ejemplos 170-171. RMN ^1H (MeOD) δ : 7,92 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,65 - 7,71 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,25 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,63 - 3,75 (m, 2H), 2,48 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,87 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 6H). EM (M+Na⁺): 372,30.

Ejemplo 179 de referencia: (R)-2-Amino-2-(6-(4-terc-butilfenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0299] El compuesto se preparó en un procedimiento de dos etapas análogo al descrito en los Ejemplos 170-171. RMN ^1H (MeOD) δ : 7,92 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 30 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,17 - 7,25 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,64 - 3,75 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,34 (s, 9H). EM (M+Na⁺): 372,30.

Ejemplo 180 de referencia: (R)-2-Amino-2-(6-(p-toliloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0300] El compuesto se preparó en un procedimiento de dos etapas análogo al descrito en los Ejemplos 170-171. RMN ^1H (MeOD) δ : 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,71 (m, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,14 - 7,24 (m, 4H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,63 - 3,75 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,50 (s, 3H). EM (M+Na⁺): 330,20.

40 Ejemplo 181 de referencia: (R)-2-Amino-2-(6-(4-(trifluorometil)fenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0301] El compuesto se preparó en un procedimiento de dos etapas análogo al descrito en los Ejemplos 170-171. RMN ^1H (MeOD) δ : 7,88 - 7,97 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,06 - 7,14 (m, 2H), 3,65 - 3,76 (m, 2H), 1,51 (s, 3H). 45 EM (M+1): 362,20.

Ejemplo 182 de referencia: (R)-2-Amino-2-(6-(2-etilfenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0302] El compuesto se preparó en un procedimiento de dos etapas análogo al descrito en los Ejemplos 170-171. RMN ^1H (MeOD) δ : 7,81 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,43 - 7,50 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,08 - 7,15 (m, 2H), 6,99 - 7,07 (m, 1H), 6,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,52 - 3,65 (m, 2H), 2,54 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (M+Na⁺): 344,20.

Ejemplo 183 de referencia: (R)-2-Amino-2-(6-(3,4-difluorofenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0303] El compuesto se preparó en un procedimiento de dos etapas análogo al descrito en los Ejemplos 170-171. RMN ^1H (MeOD) δ : 7,88 - 7,99 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,19 - 7,29 (m, 2H), 6,98 (ddd, J = 11,5, 6,8, 3,0 Hz, 1H), 6,79 - 6,88 (m, 1H), 3,64 - 3,77 (m, 2H), 1,52 (s, 3H). EM (M+Na⁺): 352,20.

Ejemplo 184 de referencia: (R)-2-Amino-2-(6-(3,4-dimetilfenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0304] El compuesto se preparó en un procedimiento de dos etapas análogo al descrito en los Ejemplos 170-171. RMN ¹H (MeOD) δ: 7,91 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 - 7,70 (m, 1H), 7,57 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 3,62 - 3,75 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,50 (s, 3H). EM (M+Na⁺): 344,20.

Ejemplo 185 de referencia: (R)-2-Amino-2-(6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0305] El compuesto se preparó en un procedimiento de dos etapas análogo al descrito en los Ejemplos 170-171. RMN ¹H (MeOD) δ: 7,88 - 7,98 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,19 - 7,29 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 6,1, 2,9 Hz, 1H), 7,00 (dt, J = 9,0, 3,4 Hz, 1H), 3,66 - 3,76 (m, 2H), 1,52 (s, 3H). EM (M+Na⁺): 368,10.

Ejemplo 186 de referencia: (R)-2-Amino-2-(6-(3,5-difluorofenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0306] El compuesto se preparó en un procedimiento de dos etapas análogo al descrito en los Ejemplos 170-171. RMN ¹H (MeOD) δ: 7,92 - 8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,63 - 6,73 (m, 1H), 6,58 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 2H), 3,65 - 3,78 (m, 2H), 1,52 (s, 3H). EM (M-16): 313,20.

Ejemplo 187 de referencia: (R)-2-Amino-2-(6-(3,5-dimetilfenoxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0307] El compuesto se preparó en un procedimiento de dos etapas análogo al descrito en los Ejemplos 170-171. RMN ¹H (MeOD) δ: 7,92 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,15 - 7,25 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,64 (s, 2H), 3,63 - 3,75 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,51 (s, 3H). EM (M+Na⁺): 344,20.

Ejemplo 188 preparativo: (R)-4-(6-(4-Isopropoxifenoxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

[0308] Se dispusieron (R)-4-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 3 g, 0,01 moles), ácido 4-isopropoxifenilborónico (5 g, 0,03 moles) y acetato cúprico (2,55 g, 0,0140 moles) en un vial, seguido de cloruro de metileno (100 ml, 2 moles) y finalmente trietilamina (9,78 ml, 0,0702 moles) a 23 °C. Entonces, el matraz se purgó con nitrógeno, se cerró y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se dejó con agitación durante 16 horas. Entonces, la reacción se calentó a 50 °C durante dos horas. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró y el material en bruto se purificó entonces mediante cromatografía (SiO₂, 40 g, 0-75 % de EtOAc/hexano) dando 2,4 g del producto deseado como un sólido incoloro. El material se usó sin purificación adicional. ESI-EM: 378 (M+H)⁺

Ejemplo 189 de referencia: (R)-2-Amino-2-[6-(4-isopropoxi-fenoxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol

[0309] Se disolvió (R)-4-[6-(4-Isopropoxi-fenoxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 188, 1,092 g, 0,002894 moles) en etanol (60 ml, 1 mol), seguido de hidróxido de litio 4 M en agua (30 ml, 0,1 moles). Entonces, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 horas. La CL-EM indica que no queda SM, con principalmente DP RT=1,26 min, M+1=352. Se eliminó todo el disolvente a presión reducida. El sólido se trituró con DCM, y el disolvente se lavó entonces con agua. La orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. Entonces, el residuo se dispuso a alto vacío durante 5 horas. RMN ¹H y CL-EM estuvieron de acuerdo con la estructura. ESI-EM: 360 (M-16)⁺ RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,88-7,67 (m, 3 H), 7,50 - 7,21 (m, 5 H), 7,00 (m, 2 H), 6,45 - 6,13 (m, 1 H), 4,82-4,67 (m, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 1,46 - 1,28 (d, J = 9,0 Hz, 6 H).

Ejemplo 190 preparativo: 2,2-Dimetil-5-(6-(3-(trifluorometil)fenoxi)naftalen-2-il)-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo

[0310] Se dispusieron éster *terc*-butílico del ácido [5-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il]-carbámico (Ejemplo 13, 50,0 mg, 0,000134 moles), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (50,8 mg, 0,000268 moles), acetato cúprico (24,3 mg, 0,000134 moles) en un vial, se purgó con N₂, seguido de cloruro de metileno (2 ml, 0,03 moles) y trietilamina (0,0933 ml, 0,000669 moles) a 23 °C. La reacción se dejó con agitación durante aproximadamente durante 10 horas, y se filtró. Entonces, el material en bruto se purificó mediante cromatografía (SiO₂, 4 g, 0-35 %) dando un producto puro (43 mg, 62 %). RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H),

7,79 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,49 (m, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 2H), 7,16 - 7,30 (m, 3H), 5,57 (s a, 1H), 4,22 - 4,29 (m, 2H), 4,14 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 1,49 - 1,58 (m, 6H), 1,36 (s a, 9H). EM (M-113): 404,20.

5 Ejemplo 191 de referencia: 2-Amino-2-(6-(3-(trifluorometil)fenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol

[0311] Se disolvió 2,2-dimetil-5-(6-(3-(trifluorometil)fenoxi)naftalen-2-il)-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 190, 35,0 mg, 0,0000676 moles) en metanol (2 ml, 0,06 moles), seguido de cloruro de hidrógeno 2 M en agua (2 ml, 0,004 moles). Entonces, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 horas. Todos los disolventes se eliminaron dando un producto puro (23 mg, 100 %). RMN ¹H (MeOD) δ: 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,64 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,24 - 7,37 (m, 3H), 4,05 - 4,13 (m, 2H), 3,94 - 4,03 (m, 2H). EM (M+1): 378,20.

Ejemplo 192 de referencia: 2-Amino-2-(6-(3-(benciloxi)feniltio)naftalen-2-il)propano-1,3-diol

[0312] El compuesto se preparó a partir de 2,2-dimetil-5-(6-(trifluorometilsulfoniloxi)naftalen-2-il)-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo y 3-benciloxi-benzenotiol en reacciones análogas a aquellas descritas en los Ejemplos 154 y 191. RMN ¹H (MeOD) δ: 7,82 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,11 - 7,26 (m, 6H), 6,80 - 6,89 (m, 3H), 4,93 (s, 2H), 3,95 - 4,03 (m, 2H), 3,86 - 3,94 (m, 2H). EM (M+1): 432,0.

Ejemplo 193 de referencia: Dihidrogenofosfato de 2-amino-2-(6-(3-(benciloxi)feniltio)naftalen-2-il)-3-hidroxipropilo

[0313] El compuesto se preparó a partir de 2-amino-2-(6-(3-(benciloxi)feniltio)naftalen-2-il)propano-1,3-diol (Ejemplo 192) en un procedimiento de 3 etapas análogo al descrito en los Ejemplos 83-85. RMN ¹H (MeOD) δ: 7,86 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,10 - 7,26 (m, 6H), 6,80 - 6,91 (m, 3H), 4,93 (s, 2H), 4,27 - 4,35 (m, 1 H), 4,17 - 4,25 (m, 1H), 3,97 - 4,05 (m, 1H), 3,88 - 3,96 (m, 1H). EM (M+1): 512,0.

Ejemplo 194 de referencia: 2-Amino-2-(6-(3-(benciloxi)fenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol

[0314] El compuesto se preparó análogamente a los Ejemplos 190-191. RMN ¹H (MeOD) δ: 7,79 - 7,86 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,14 - 7,32 (m, 9H), 6,73 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,95 - 4,04 (m, 2H), 3,85 - 3,94 (m, 2H). EM (M+1): 416,0.

Ejemplo 195 de referencia: Dihidrogenofosfato de 2-amino-2-(6-(3-(benciloxi)fenoxi)naftalen-2-il)-3-hidroxipropilo

[0315] El compuesto se preparó a partir de 2-amino-2-(6-(3-(benciloxi)fenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol (Ejemplo 194) análogamente al Ejemplo 193. RMN ¹H (MeOD) δ: 7,95 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (m, 6H), 6,83 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,52 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,05 (m, 1H). EM (M+1): 496,0.

Ejemplo 196 de referencia: 2-Amino-2-(6-(3-(pentiloxi)fenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol

[0316] El compuesto se preparó análogamente a los Ejemplos 190-191. RMN ¹H (MeOD) δ: 7,90 - 7,97 (m, 2H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,35 (m, 3H), 6,73 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 6,55 - 6,64 (m, 2H), 4,05 - 4,13 (m, 2H), 3,96 - 4,03 (m, 2H), 3,94 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,69 - 1,82 (m, 2H), 1,32 - 1,49 (m, 4H), 0,85 - 0,99 (m, 3H). EM (M+1): 396,0.

Ejemplo 197 de referencia: 2-Amino-2-(6-(3-(fenetoxifenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol

[0317] El compuesto se preparó análogamente a los Ejemplos 190-191. RMN ¹H (MeOD) δ: 7,80 - 7,87 (m, 2H), 7,68 - 7,78 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,03 - 7,26 (m, 8H), 6,64 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,44 - 6,55 (m, 2H), 4,02 - 4,12 (m, 2H), 3,95 - 4,02 (m, 2H), 3,83 - 3,93 (m, 2H), 2,90 - 2,98 (m, 2H). EM (M+1): 430,0.

Ejemplo 198 de referencia: 2-Amino-2-(6-(3-(isopentiloxi)fenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol

[0318] El compuesto se preparó análogamente a los Ejemplos 190-191. RMN ¹H (MeOD) δ: 7,90 - 7,98 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,24 - 7,37 (m, 3H), 6,70 - 6,79 (m, 1H), 6,56 - 6,65 (m, 2H), 4,05 - 4,13 (m, 2H), 3,92 - 4,03 (m, 4H), 1,81 (dt, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,64 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 0,85 - 1,05 (m, 6H). EM (M+1): 396,0.

Ejemplo 199 de referencia: 2-Amino-2-(6-(3-(ciclohexilmetoxi)fenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol

[0319] El compuesto se preparó análogamente a los Ejemplos 190-191. RMN ¹H (MeOD) δ: 7,89 - 7,98 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,37 (m, 3H), 6,73 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 6,54 - 6,64 (m, 2H), 4,05 - 4,15 (m, 2H), 3,94 - 4,03 (m, 2H), 3,74 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,64 - 1,91 (m, 5H), 1,17 - 1,45 (m, 4H), 1,00 - 1,14 (m, 2H). EM (M+1): 422,0.

Ejemplo 200 de referencia: 2-Amino-2-(6-(3-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol

[0320] El compuesto se preparó análogamente a los Ejemplos 190-191. RMN ¹H (MeOD) δ: 7,80 - 7,89 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,15 - 7,27 (m, 3H), 6,67 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 6,50 - 6,58 (m, 2H), 3,96 - 4,04 (m, 2H), 3,84 - 3,95 (m, 4H), 2,14 - 2,34 (m, 2H), 1,83 - 1,98 (m, 2H). EM (M+1): 436,0.

20 Ejemplo 201 preparativo: 4-(6-(trans-4-terc-Butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-4-nitrobutanoato de metilo

[0321] Un matraz redondo de 200 ml que contiene una barra de agitación se cargó con 6-bromo-2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftaleno (Ejemplo 149, 5,00 g, 11,6 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,400 g, 0,437 mmoles; Strem), 2-(di-t-butilfosfino)-2'-metilbifenilo (0,546 g, 1,75 mmoles; Strem) y carbonato de cesio (4,55 g, 14,0 mmoles; Alfa Aesar). El recipiente de reacción se tapó con un tapón de goma, se evacuó, se rellenó con argón tres veces y se añadieron 1,2-dimetoxietano (100 ml, 1000 mmoles) y éster metílico del ácido 4-nitro-butírico (3,02 ml, 24,4 mmoles) mediante jeringuilla bajo argón. Después de agitar la mezcla vigorosamente durante 2 min a temperatura ambiente, el matraz se equipó con un condensador y se calentó a 50 °C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extinguió con una disolución de cloruro de amonio acuoso sat. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, luego se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en cloruro de metileno y se absorbió sobre gel de sílice, luego se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-20 % de hexanos en acetato de etilo) dando 2,34 g del compuesto del título con un rendimiento del 41 %.

Ejemplo 202 preparativo: Ácido 4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-4-nitrobutanoico

[0322] Una disolución 2 M de hidróxido de litio, monohidratado en agua (1,00 ml, 2,00 mmoles), se añadió a una disolución de éster metílico del ácido 4-[6-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-4-nitro-butírico (Ejemplo 201, 0,114 g, 0,230 mmoles) en metanol (1,00 ml, 24,7 mmoles) y tetrahidrofurano (1,00 ml, 12,3 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, el análisis de HPLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se concentró a sequedad a presión reducida, luego se disolvió en cloruro de metileno y se repartió entre disolución acuosa de HCl 1 N. Entonces, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-5 % de MeOH en cloruro de metileno) dando 81,2 mg del compuesto del título (rendimiento del 73 %).

50 Ejemplo 203 de referencia: Ácido 4-amino-4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)butanoico

[0323] Se añadió cinc (0,194 g, 2,96 mmoles) a una disolución de ácido 4-[6-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-4-nitro-butírico (Ejemplo 202, 0,102 g, 0,212 mmoles) en ácido acético (3,00 ml, 52,8 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El análisis de HPLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad a presión reducida. El producto en bruto resultante se disolvió en DMSO (4 ml) y se purificó por HPLC. El producto se secó durante 2 días a vacío dando 28 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento del 26 %). EM: m/z = 435,66 [M-16]⁺. RMN ¹H (MeOD, 400 MHz): δ = 8,24 - 8,30 (m, 1 H), 8,09 - 8,14 (m, 1 H), 7,92 - 7,96 (m, 1 H), 7,56 - 7,65 (m, 2 H), 4,45 - 4,57 (m, 2 H), 2,65-2,69 (m, 2 H), 2,26 - 2,46 (m, 4 H), 2,18 - 2,26 (m, 2 H), 1,87 - 1,97 (m, 2 H), 1,45 - 1,58 (m, 2 H),

1,18 - 1,31 (m, 2 H), 1,06 - 1,17 (m, 1 H), 0,92. (s, 9 H).

Ejemplo 204 preparativo: 2-(*trans*-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)-6-(1-nitroetil)naftaleno

- 5 **[0324]** Un vial de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 2-bromo-6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftaleno (Ejemplo 147, 0,6695 g, 1,853 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,06363 g, 0,06948 mmoles), 2-(di-*t*-butilfosfino)-2'-metilbifenilo (0,08684 g, 0,2779 mmoles) y carbonato de cesio (0,7245 g, 2,224 mmoles). El recipiente de reacción se tapó, se evacuó y se rellenó con argón tres veces, luego se añadió 1,2-dimetoxietano (20,00 ml, 192,4 mmoles) mediante jeringuilla bajo argón. Después de agitar la mezcla vigorosamente
10 durante 2 min a temperatura ambiente se añadió nitroetano (0,2795 ml, 3,891 mmoles) y la reacción se calentó durante la noche a 50 °C. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con una disolución de cloruro de amonio acuoso sat. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, luego se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en cloruro de metileno y se añadió gel de sílice. El disolvente se eliminó y el
15 residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 0-20 % de acetato de etilo en hexanos dando el compuesto del título con un rendimiento del 58 %.

Ejemplo 205 preparativo: 4-(6-(*trans*-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-nitropentanoato de metilo

- 20 **[0325]** A una mezcla de carbonato de potasio (0,1783 g, 1,290 mmoles), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (0,005110 g, 0,01505 mmoles) y N,N-dimetilformamida (3,00 ml, 38,7 mmoles) se añadió 2-(4-*terc*-butilciclohexiloxi)-6-(1-nitro-etil)-naftaleno (Ejemplo 204, 0,3821 g, 1,075 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 minutos, luego se añadió acrilato de metilo (0,1162 ml, 1,290 mmoles) mientras que se mantenía la temperatura a 20 °C (baño de agua fría). La mezcla se agitó y se dejó que alcanzara temperatura ambiente. La agitación continuó (en
25 baño de agua a temperatura ligeramente inferior a la ambiente) durante 2 horas y la reacción se monitorizó por HPLC. Se añadieron acetato de etilo y cloruro de amonio ac. saturado y las fases se separaron. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-20 % de EtOAc en hexanos) dando el compuesto del título con un rendimiento del 72 %.

30 **Ejemplo 206 preparativo: Ácido 4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-nitropentanoico**

- [0326]** Se sintetizó ácido 4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-nitropentanoico según ácido 4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-4-nitrobutanoico (Ejemplo 202) con un rendimiento del 96 % usando 4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi) naftalen-2-il)-4-nitropentanoato de metilo (Ejemplo 205) como material
35 de partida.

Ejemplo 207: Ácido 4-amino-4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)pentanoico

- [0327]** Se sintetizó ácido 4-amino-4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)pentanoico según ácido 4-amino-4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)butanoico (Ejemplo 203) con un rendimiento del 3 % usando ácido 4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-nitropentanoico (Ejemplo 206) como material de partida. EM: m/z = 381,53 [M-NH₂]⁺. RMN ¹H (MeOD) δ: 7,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,83 - 7,88 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 4,34-4,47 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,40 - 2,57 (m, 2H), 2,23 - 2,39 (m, 3H), 2,06 - 2,19 (m, 1H), 1,91 - 2,01 (m, 2H), 1,88 (s, 2H), 1,39 - 1,55 (m, 2H), 1,11 - 1,39 (m,
45 3H), 0,96 (s, 9H).

Ejemplo 208 preparativo: 2-(*trans*-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)-6-(1-nitroetil)-1-(trifluorometil)naftaleno

- [0328]** Se sintetizó 2-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-6-(1-nitroetil)-1-(trifluorometil)naftaleno según 2-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-6-(1-nitroetil)naftaleno (Ejemplo 204) con un rendimiento del 35 % usando 6-bromo-2-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftaleno (Ejemplo 149) como material de partida.
50

Ejemplo 209 preparativo: 4-(6-(*trans*-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-4-nitropentanoato de metilo

- 55 **[0329]** Se sintetizó 4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-4-nitropentanoato de metilo según 4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi) naftalen-2-il)-4-nitropentanoato de metilo (Ejemplo 205) con un rendimiento del 62 % usando 2-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-6-(1-nitroetil)-1-(trifluorometil)naftaleno (Ejemplo 208) como material de partida.

Ejemplo 210 preparativo: Ácido 4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-4-nitropentanoico

5 [0330] Se sintetizó ácido 4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-4-nitropentanoico según ácido 4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi) naftalen-2-il)-4-nitropentanoico (Ejemplo 206) con un rendimiento del 10 % usando 4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-4-nitropentanoato de metilo (Ejemplo 209) como material de partida.

10 Ejemplo 211: Ácido 4-amino-4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)pentanoico

[0331] Se sintetizó ácido 4-amino-4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)pentanoico según ácido 4-amino-4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)pentanoico (Ejemplo 207) con un rendimiento del 26 % usando ácido 4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-4-nitropentanoico (Ejemplo 15 210) como material de partida. EM: m/z = 449,71 [M-NH₂]⁺. RMN ¹H (MeOD) δ: 8,25 - 8,31 (m, 1H), 8,14 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,46 - 4,56 (m, 1H), 2,65 - 2,70 (m, 3H), 2,37 - 2,54 (m, 2H), 2,18 - 2,35 (m, 2H), 2,07 - 2,18 (m, 2H), 1,95 (s a, 2H), 1,87 (s, 2H), 1,50 (s a, 2H), 1,19 - 1,34 (m, 2H), 1,07 - 1,18 (m, 1H), 0,88 - 0,95 (m, 9H).

20 Ejemplo 212 preparativo: (R)-4-(5-Bromo-6-hidroxi-naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

[0332] Se suspendió (R)-4-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 5,05 g, 20,8 mmoles) en acetonitrilo (50 ml, 1000 mmoles) en un matraz redondo de 200 ml tapado equipado con una barra de agitación magnética. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió N-bromosuccinimida (3,88 g, 21,8 mmoles). La mezcla de 25 reacción se agitó durante 1 hora. El análisis de HPLC indica que la reacción estaba completa. La mezcla se filtró. El residuo se aclaró con acetonitrilo, se secó al aire a vacío y se recogió (5,54 g). El producto en bruto no requirió purificación (rendimiento del 82 %).

30 Ejemplo 213 preparativo: (R)-4-(5-Bromo-6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

[0333] Se disolvió (R)-4-(5-bromo-6-hidroxi-naftalen-2-il)-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 212, 2,16 g, 6,70 mmoles) en tetrahidrofurano (22,50 ml, 277,4 mmoles) en un matraz redondo de 250 ml tapado equipado con una barra de agitación magnética. Se añadieron trans-4-terc-butil-ciclohexanol (2,095 g, 13,41 mmoles) y trietilfosfina 35 (3,517 g, 13,41 mmoles) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Entonces se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (2,640 ml, 13,41 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío, se diluyó en cloruro de metileno y se adsorbió sobre gel de sílice a presión reducida, luego se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-55 % de EtOAc en hexanos) dando 1,37 g del compuesto del título (rendimiento del 45 %).

40 Ejemplo 214 preparativo: (R)-4-(6-(trans-4-terc-Butilciclohexiloxi)-5-ciclopropilnaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

[0334] Se añadieron (R)-4-[5-bromo-6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona 45 (Ejemplo 213, 0,2047 g, 0,0004446 moles), sal de potasio de trifluoroborato de ciclopropilo (0,0658 g, 0,000445 moles), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (1:1) (0,03 g, 0,00004 moles) y carbonato de cesio (0,434 g, 0,00133 moles) a un vial de 40 ml tapado equipado con una barra de agitación magnética. El vial se desgaseificó y se purgó con nitrógeno. Se añadieron tetrahidrofurano (5,00 ml, 0,0616 moles) y agua (0,50 ml, 0,028 moles) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 24 h bajo una atmósfera de nitrógeno. 50 El análisis de HPLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N (20 ml) y salmuera (20 ml) y luego se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc en hexanos) dando 109,3 mg del compuesto del título (rendimiento del 58 %).

55 Ejemplo 215: (R)-2-Amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-ciclopropilnaftalen-2-il)propan-1-ol

[0335] Se disolvió (R)-4-[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-5-ciclopropil-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 214, 0,1093 g, 0,0002593 moles) en etanol (2,00 ml, 0,0342 moles) en un vial de 40 ml tapado equipado

con una barra de agitación magnética. Se añadió hidróxido de litio 4,2 M, monohidratado en agua (1,00 ml, 0,00420 moles) y la reacción se agitó durante la noche a 80 °C. El análisis de HPLC mostró que la reacción estaba completa. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadieron cloruro de metileno y agua y las fases se separaron. La fase orgánica combinada se concentró a sequedad y se purificó por HPLC dando 41,0 mg del compuesto del título (rendimiento del 40 %). EM; m/z = 379,33 [M-16]⁺. RMN ¹H (MeOD) δ: 8,52 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,26 - 4,36 (m, 1H), 3,95 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,18 - 2,27 (m, 2H), 1,85 - 1,95 (m, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,43 - 1,57 (m, 2H), 1,08 - 1,28 (m, 5H), 0,92 (s, 9H), 0,68 - 0,75 (m, 2H).

10 Ejemplo 216 preparativo: (R)-4-(6-(trans-4-terc-Butilciclohexiloxi)-5-metilnaftalen-2-il)4-metiloxazolidin-2-ona

[0336] Se sintetizó (R)-4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-metilnaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona según (R)-4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-ciclopropilnaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 214) con un rendimiento del 72 % usando sal de potasio de trifluoroborato de metilo (0,0670 g, 0,000550 moles) como reactivo.

15

Ejemplo 217: (R)-2-Amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-metilnaftalen-2-il)propan-1-ol

[0337] Se sintetizó (R)-2-amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-metilnaftalen-2-il)propan-1-ol según (R)-2-amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-ciclopropilnaftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 215) con un rendimiento del 64 % usando (R)-4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-metilnaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 216) como material de partida. EM: m/z = 353,44 [M-16]⁺. RMN ¹H (MeOD) δ: 8,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,21 - 4,31 (m, 1H), 3,95 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,17 - 2,26 (m, 2H), 1,87 - 1,95 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,42 - 1,56 (m, 2H), 1,10 - 1,28 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).

25

Ejemplo 218 preparativo: (R)-4-(6-(trans-4-terc-Butilciclohexiloxi)-5-vinilnaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

[0338] Se sintetizó (R)-4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-vinilnaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona según (R)-4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-ciclopropilnaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 214) con un rendimiento del 48 % usando viniltrifluoroborato de potasio (0,0675 g, 0,000504 moles) como reactivo.

30

Ejemplo 219: (R)-2-Amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-vinilnaftalen-2-il)propan-1-ol

[0339] Se sintetizó (R)-2-amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-vinilnaftalen-2-il)propan-1-ol según (R)-2-amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-ciclopropilnaftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 215) con un rendimiento del 76 % usando (R)-4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-vinilnaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 218) como material de partida. EM: m/z = 365,48 [M-16]⁺. RMN ¹H (MeOD) δ: 8,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 17,9, 11,7 Hz, 1H), 5,66 - 5,79 (m, 2H), 4,28 - 4,41 (m, 1H), 3,95 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,18 - 2,27 (m, 2H), 1,87 - 1,95 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,41 - 1,55 (m, 2H), 1,09 - 1,29 (m, 3H), 0,92 (s, 9H).

40

Ejemplo 220 preparativo: (R)-4-(6-(trans-4-terc-Butilciclohexiloxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

[0340] Se añadieron (R)-4-[5-bromo-6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 213, 0,2079 g, 0,0004516 moles), ácido 4-trifluorometoxifenilborónico (0,130 g, 0,000632 moles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,03 g, 0,00002 moles) y carbonato sódico (0,191 g, 0,00181 moles) a un vial de EPA de 40 ml tapado equipado con una barra de agitación magnética. El vial se desgasificó y se purgó con nitrógeno. Se añadió 1,2-dimetoxietano (5,00 ml, 0,0481 moles) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Entonces se añadió agua (3,00 ml, 0,166 moles) y la mezcla se calentó a 95 °C. Después de 3 h, el análisis de HPLC mostró que la reacción estaba completa. Se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml) y las fases se separaron. Entonces, la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-55 % de EtOAc en hexano) dando 204,1 mg del compuesto del título (rendimiento del 83 %).

50

55 Ejemplo 221: (R)-2-Amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0341] Se disolvió (R)-4-[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 220, 0,2041 g, 0,0003768 moles) en etanol (4,00 ml, 0,0685 moles) en un vial de EPA de 40 ml

tapado equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió hidróxido de litio 4,2 M, monohidratado en agua (2,00 ml, 0,00840 moles), y la mezcla se agitó durante la noche a 80 °C. El análisis de HPLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida. El producto se repartió entre agua y cloruro de metileno. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida [0-50 % de disolución de NH₃ 2 M en MeOH (10 % en cloruro de metileno) y cloruro de metileno dando el compuesto del título con un rendimiento del 69 %. EM: m/z = 499,23 [M-NH₂]⁺. RMN ¹H (MeOD) δ: 7,93 - 7,96 (m, 1H), 7,91 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,47 - 7,52 (m, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 6H), 4,06 - 4,16 (m, 1H), 3,72 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,99 - 2,07 (m, 2H), 1,76 - 1,84 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 0,91 - 1,24 (m, 5H), 0,86 (s, 9H).

Ejemplo 222 preparativo: (R)-4-(6-(trans-4-terc-Butilciclohexiloxi)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

[0342] Se sintetizó (R)-4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona según (R)-4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 220) con un rendimiento del 86 % usando ácido 4-metanosulfonilfenilborónico como reactivo (0,0997 g, 0,000498 moles).

Ejemplo 223: (R)-2-Amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0343] Se sintetizó (R)-2-amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)naftalen-2-il)propan-1-ol según (R)-2-amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)naftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 221) con un rendimiento del 36 % usando (R)-4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 222) como material de partida. EM: m/z 493,26 [M-16]⁺. RMN ¹H (MeOD) δ: 8,03 - 8,12 (m, 2H), 7,91 - 7,99 (m, 2H), 7,55 - 7,63 (m, 2H), 7,42 - 7,53 (m, 2H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 4,21 (s a, 1H), 3,58 - 3,76 (m, 2H), 3,25 (s a, 3H), 2,05 (s a, 2H), 1,80 (s a, 2H), 1,52 (s a, 3H), 1,05 - 1,25 (m, 4H), 0,90 - 1,04 (m, 1H), 0,87 (s a, 9H).

Ejemplo 224 preparativo: (R)-4-(6-(trans-4-terc-Butilciclohexiloxi)-5-(pirimidin-5-il)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

[0344] Se sintetizó (R)-4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(pirimidin-5-il)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona según (R)-4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 220) con un rendimiento del 85 % usando ácido pirimidin-5-ilborónico (0,0885 g, 0,000714 moles) como reactivo.

Ejemplo 225: (R)-2-Amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(pirimidin-5-il)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0345] Se sintetizó (R)-2-amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(pirimidin-5-il)naftalen-2-il)propan-1-ol según (R)-2-amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)naftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 221) con un rendimiento del 48 % usando (R)-4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(pirimidin-5-il)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 224) como material de partida.

EM: m/z 417,28 [M-16]⁺. RMN ¹H (MeOD) δ: 9,21 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 7,99 - 8,05 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,26-4,35 (m, 1H), 3,73 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,08 - 2,15 (m, 2H), 1,80 - 1,87 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,14 - 1,23 (m, 4H), 0,96 - 1,06 (m, 1H), 0,88 (s, 9H).

Ejemplo 226 preparativo: (R)-4-(6-(trans-4-terc-Butilciclohexiloxi)-5-(4-etoxifenil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

[0346] Se sintetizó (R)-4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(4-etoxifenil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona según (R)-4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 220) con un rendimiento del 70 % usando ácido 4-(etoxi)fenilborónico como reactivo.

Ejemplo 227: (R)-2-Amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(4-etoxifenil)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0347] Se sintetizó (R)-2-amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(4-etoxifenil)naftalen-2-il)propan-1-ol según (R)-2-amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)naftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo

221) con un rendimiento del 35 % usando (R)-4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(4-etoxifenil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 226) como material de partida. EM; m/z = 459,45 [M-16]⁺. RMN ¹H (MeOD) δ: 7,91 - 7,95 (m, 1H), 7,83 - 7,88 (m, 1H), 7,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,44 - 7,49 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 2H), 7,01 - 7,07 (m, 2H), 4,10 - 4,19 (m, 2H), 3,98 - 4,07 (m, 1H), 3,73 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,97 - 2,04 (m, 2H), 1,75 - 1,82 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,48 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,14 - 1,23 (m, 2H), 0,96 - 1,12 (m, 3H), 0,87 (s, 9H).

Ejemplo 228 preparativo: (R)-4-(6-(*trans*-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)-5-fenilnaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

10 [0348] Se sintetizó (R)-4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-fenilnaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona según (R)-4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 220) con un rendimiento del 79 % usando ácido fenilborónico como reactivo.

Ejemplo 229: (R)-2-Amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-fenilnaftalen-2-il)propan-1-ol

15 [0349] Se sintetizó (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-fenilnaftalen-2-il)propan-1-ol según (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)naftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 221) con un rendimiento del 88 % usando (R)-4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-fenilnaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 228) como material de partida. EM: m/z = 415,44 [M-NH₂]⁺, RMN ¹H (MeOD) δ: 7,93 (s, 1H), 7,88 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,44 - 7,52 (m, 4H), 7,38 - 7,44 (m, 2H), 7,29-7,34 (m, 2H), 4,00 - 4,09 (m, 1H), 3,66 - 3,75 (m, 2H), 1,97 - 2,04 (m, 2H), 1,75 - 1,82 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 0,92 - 1,23 (m, 5H), 0,86 (s, 9H).

Ejemplo 230 preparativo: (R)-4-(6-(*trans*-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)-5-(3-clorofenil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

25 [0350] Se sintetizó (R)-4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(3-clorofenil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona según (R)-4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 220) con un rendimiento del 69 % usando ácido 3-clorofenilborónico como reactivo.

30 **Ejemplo 231: (R)-2-Amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(3-clorofenil)naftalen-2-il)propan-1-ol**

[0351] Se sintetizó (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(3-clorofenil)naftalen-2-il)propan-1-ol según (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)naftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 221) con un rendimiento del 82 % usando (R)-4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(3-clorofenil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 230) como material de partida. EM: m/z = 449,40 [M-16]⁺, RMN ¹H (MeOD) δ: 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,47 - 7,52 (m, 1H), 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 3H), 7,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 7,2, 1,4 Hz, 1H), 4,08 - 4,17 (m, 1H), 3,72 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,98 - 2,09 (m, 2H), 1,75 - 1,84 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,03 - 1,23 (m, 4H), 0,90 - 1,02 (m, 1H), 0,85 (s, 9H).

40 **Ejemplo 232 preparativo: (R)-4-(6-(*trans*-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)-5-(4-clorofenil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona**

[0352] Se sintetizó (R)-4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(4-clorofenil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona según (R)-4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 220) con un rendimiento del 76 % usando ácido 4-clorofenilborónico como reactivo.

Ejemplo 233: (R)-2-Amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(4-clorofenil)naftalen-2-il)propan-1-ol

50 [0353] Se sintetizó (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(4-clorofenil)naftalen-2-il)propan-1-ol según (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)naftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 221) con un rendimiento del 81 % usando (R)-4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(4-clorofenil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 232) como material de partida. EM: m/z = 449,41 [M-16]⁺. RMN ¹H (MeOD) δ: 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,52 (m, 3H), 7,42 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,07 - 4,17 (m, 1H), 3,66 - 3,75 (m, 2H), 2,00 - 2,08 (m, 2H), 1,77 - 1,84 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 0,92 - 1,25 (m, 5H), 0,84 - 0,89 (m, 9H).

Ejemplo 234 preparativo: (R)-4-(5-Cloro-6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

[0354] Se suspendió (R)-4-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 0,5895 g, 0,002423

moles) en acetonitrilo (3,37 ml, 0,0646 moles) en un vial de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió N-clorosuccinimida (0,356 g, 0,00266 moles) y la mezcla se calentó a 80 °C. Después de 2 horas, el análisis de HPLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El residuo se lavó con acetonitrilo, se destiló azeotrópicamente con tolueno, entonces se secó a vacío y se recogió dando 590 mg del compuesto del título (rendimiento del 62 %).

Ejemplo 235 preparativo: (R)-4-(6-(*trans*-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)-5-cloronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

[0355] Se sintetizó (R)-4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-cloronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona según (R)-4-(5-bromo-6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 213) con un rendimiento del 57 % usando (R)-4-(5-cloro-6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 234) como material de partida.

Ejemplo 236: (R)-2-Amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-cloronaftalen-2-il)propan-1-ol

[0356] Se sintetizó (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-cloronaftalen-2-il)propan-1-ol según (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)naftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 221) con un rendimiento del 39 % usando (R)-4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-cloronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 235) como material de partida. EM: m/z: 373,28 [M-NH₂]⁺. RMN ¹H (MeOD) δ: 8,14 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,26 - 4,37 (m, 1H), 3,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,18 - 2,26 (m, 2H), 1,85 - 1,93 (m, 2H), 1,46 - 1,58 (m, 5H), 1,05 - 1,26 (m, 3H), 0,85 - 0,94 (m, 9H).

Ejemplo 237: (R)-2-Amino-2-(5-bromo-6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0357] Se sintetizó (R)-2-amino-2-(5-bromo-6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol según (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)naftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 221) con un rendimiento del 31 % usando (R)-4-(5-bromo-6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 213) como material de partida. EM: m/z = 419,29 [M-NH₂]⁺. RMN ¹H (MeOD) δ: 8,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,92 - 7,96 (m, 2H), 7,69 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,37 - 4,47 (m, 1H), 3,96 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,20-2,29 (m, 2H), 1,90 - 1,97 (m, 2H), 1,78 - 1,83 (m, 3H), 1,50 - 1,63 (m, 2H), 1,10 - 1,30 (m, 3H), 0,94 (s, 9H).

Ejemplo 238 de referencia: (R)-4-(6-(*trans*-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

[0358] Se disolvió (R)-4-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 2,0460 g, 0,0084108 moles) en tetrahidrofurano (20 ml, 0,2 moles) en un matraz redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió 4-*terc*-butil-ciclohexanol (1,58 g, 0,0101 moles), seguido de trifenilfosfina (3,53 g, 0,0134 moles), y la mezcla se agitó durante algunos minutos. Entonces se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (2,65 ml, 0,0134 moles) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto resultante se adsorbió a gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-55 % de EtOAc en hexanos) dando 2,07 g del compuesto del título (rendimiento del 64 %). EM: m/z = 382,23 [M+1] RMN ¹H (MeOD) δ: 7,77 - 7,85 (m, 3H), 7,48 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,49 - 4,54 (m, 1H), 4,41 - 4,46 (m, 1H), 4,32 - 4,41 (m, 1H), 2,25 - 2,35 (m, 2H), 1,94 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,38 - 1,52 (m, 2H), 1,16 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 0,92 - 0,98 (m, 9H).

Ejemplo 239 preparativo: (R)-4-(6-(*trans*-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)-5,7,8-tricloronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

[0359] Se disolvió (R)-4-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 238, 0,4090 g, 0,001072 moles) en cloruro de metileno (5,00 ml, 0,0780 moles) en un vial de 40 ml tapado equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió N-clorosuccinimida (0,429 g, 0,00322 moles), seguido de tetracloruro de circonio (0,050 g, 0,00021 moles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, el análisis de HPLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se concentró a sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-55 % de EtOAc en hexanos) dando 176,4 mg del compuesto del título (rendimiento del 34 %).

Ejemplo 240: (R)-2-Amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5,7,8-tricloronaftalen-2-il)propan-1-ol

[0360] Se sintetizó (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexiloxy)-5,7,8-tricloronaftalen-2-il)propan-1-ol según (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexiloxy)-5-(4-(trifluorometoxy)fenil)naftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 221) con un rendimiento del 37 % usando (R)-4-(6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexiloxy)-5,7,8-tricloronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 239) como material de partida. EM: $m/z = 441,25$ $[M-NH_2]^+$. RMN 1H (MeOD) δ : 8,42 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Hz, 1H), 4,31 - 4,42 (m, 1H), 3,78 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,14 - 2,22 (m, 2H), 1,85 - 1,93 (m, 2H), 1,63 - 1,76 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,04 - 1,15 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).

Ejemplo 241 preparativo: (R)-4-(6-(*trans*-4-*tert*-Butilciclohexiloxy)-5-fluoronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

[0361] Se disolvió (R)-4-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxy)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 238, 0,3012 g, 0,0007895 moles) en cloruro de metileno (5,00 ml, 0,0780 moles) en un vial de 40 ml tapado equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió N-fluoro-N-(fenilsulfonyl)benzenosulfonamida (0,249 g, 0,000789 moles) seguido de tetracloruro de circonio (0,184 g, 0,000789 moles) y la mezcla se calentó durante la noche a 40 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se concentró a sequedad a presión reducida, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-55 % de EtOAc en hexanos) dando 131,3 mg del compuesto del título (rendimiento del 42 %).

Ejemplo 242: (R)-2-Amino-2-(6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexiloxy)-5-fluoronaftalen-2-il)propan-1-ol

[0362] Se sintetizó (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexiloxy)-5-fluoronaftalen-2-il)propan-1-ol según (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexiloxy)-5-(4-(trifluorometoxy)fenil)naftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 221) con un rendimiento del 34 % usando (R)-4-(6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexiloxy)-5-fluoronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 241) como material de partida. EM: $m/z = 357,34$ $[M-16]^+$. RMN 1H (MeOD) δ : 8,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 9,3, 2,3$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,33 - 4,42 (m, 1H), 3,94 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,84 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,17 - 2,26 (m, 2H), 1,86 - 1,95 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,46 - 1,58 (m, 2H), 1,08 - 1,27 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).

Ejemplo 243 preparativo: 2,2-Dimetil-5-nitro-5-(6-(4-fenoxifenoxi)naftalen-2-il)-1,3-dioxano

[0363] Se dispusieron 5-(6-bromo-naftalen-2-il)-2,2-dimetil-5-nitro-1,3-dioxinano (0,2719 g, 0,0007425 moles) (Ejemplo 10), 4-fenoxifenol (0,2074 g, 0,001114 moles), yoduro de cobre (I) (0,0141 g, 0,0000742 moles), carbonato de cesio (0,4838 g, 0,001485 moles) y N,N-dimetilglicina-HCl (0,0311 g, 0,000223 moles) en un vial de reacción de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética. El vial se tapó y se lavó con nitrógeno. Entonces, el gas se eliminó a vacío. El matraz se lavó de nuevo con nitrógeno, se evacuó y se llenó con nitrógeno. Entonces se añadió 1,4-dioxano (4 ml, 0,05 moles) mediante jeringuilla y la mezcla se lavó con nitrógeno y se evacuó varias veces. Entonces, la mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante la noche. El análisis de CCF mostró que la reacción estaba completa. La mezcla enfriada se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad a presión reducida. El aceite residual se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo:hexano (20:80) proporcionando 286 mg del compuesto del título (rendimiento del 82 %).

Ejemplo 244 preparativo: 2,2-Dimetil-5-(6-(4-fenoxifenoxi)naftalen-2-il)-1,3-dioxan-5-amina

[0364] Se disolvió 2,2-dimetil-5-nitro-5-[6-(4-fenoxi-fenoxi)-naftalen-2-il]-1,3-dioxinano (Ejemplo 243, 0,1618 g, 0,0003432 moles) en ácido acético (10 ml, 0,2 moles) en un vial de reacción de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió polvo de cinc (0,2244 g, 0,003432 moles) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El análisis de CCF mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se filtró y el residuo se aclaró con metanol. El filtrado se recogió y se concentró a sequedad a presión reducida dando 112 mg del compuesto del título (rendimiento del 76 %).

Ejemplo 245 de referencia: 2-Amino-2-(6-(4-fenoxifenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol

[0365] Se disolvió 2,2-dimetil-5-[6-(4-fenoxi-fenoxi)-naftalen-2-il]-1,3-dioxinan-5-ilamina (Ejemplo 244, 0,1241 g, 0,0002811 moles) en metanol (3 ml, 0,07 moles) y una disolución de 1 M de cloruro de hidrógeno en agua (5 ml, 0,005 moles) en un vial de reacción de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética. El vial se tapó y se calentó a 90 °C durante la noche. El análisis de CCF mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) y se lavó

con agua, luego carbonato sódico acuoso. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, luego se concentró a vacío y se purificó por HPLC dando 88,3 mg del compuesto del título (rendimiento del 78 %). EM: m/z = 424,45 [M+Na⁺]. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,00 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,68 (m, 1H), 7,39 - 7,44 (m, 2H), 7,35 - 7,39 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,00 - 7,17 (m, 6H), 3,73 (d, J = 3,8 Hz, 5 4H).

Ejemplo 246 preparativo: 5-(6-(4-(Benciloxi)fenoxi)naftalen-2-il)-2,2-dimetil-5-nitro-1,3-dioxano

[0366] Se sintetizó 5-(6-(4-(benciloxi)fenoxi)naftalen-2-il)-2,2-dimetil-5-nitro-1,3-dioxano según 2,2-dimetil-5-
10 nitro-5-(6-(4-fenoxifenoxi)naftalen-2-il)-1,3-dioxano (Ejemplo 243) con un rendimiento del 41 % usando 4-(benciloxi)fenol como reactivo.

Ejemplo 247 preparativo: 5-(6-(4-(Benciloxi)fenoxi)naftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-amina

[0367] Se sintetizó 5-(6-(4-(benciloxi)fenoxi)naftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-amina según 2,2-dimetil-5-
15 (6-(4-fenoxifenoxi)naftalen-2-il)-1,3-dioxan-5-amina (Ejemplo 344) con un rendimiento del 81 % usando 5-(6-(4-(benciloxi)fenoxi)naftalen-2-il)-2,2-dimetil-5-nitro-1,3-dioxano (Ejemplo 246) como material de partida.

Ejemplo 248 de referencia: 2-Amino-2-(6-(4-(benciloxi)fenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol

[0368] Se sintetizó 2-amino-2-(6-(4-(benciloxi)fenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol según 2-amino-2-(6-(4-
20 fenoxifenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol (Ejemplo 245) con un rendimiento del 81 % usando 5-(6-(4-(benciloxi)fenoxi)naftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-amina (Ejemplo 247) como material de partida. EM: m/z = 438,24 [M+Na⁺]. RMN ¹H (MeOD) δ: 7,95 (s, 1H), 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,66 - 7,70 (m, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H),
25 7,47 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,37 - 7,43 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,00 - 7,08 (m, 4H), 5,11 (s, 2H), 3,87 - 3,93 (m, 2H), 3,80 - 3,86 (m, 2H).

Ejemplo 249 preparativo: 2,2-Dimetil-5-nitro-5-(6-(4-(pentiloxi)fenoxi)naftalen-2-il)-1,3-dioxano

[0369] Se sintetizó 2,2-dimetil-5-nitro-5-(6-(4-(pentiloxi)fenoxi)naftalen-2-il)-1,3-dioxano según 2,2-dimetil-5-
30 nitro-5-(6-(4-fenoxifenoxi)naftalen-2-il)-1,3-dioxano (Ejemplo 243) con un rendimiento del 58 % usando 4-pentiloxi-fenol como reactivo.

Ejemplo 250 preparativo: 2,2-Dimetil-5-(6-(4-(pentiloxi)fenoxi)naftalen-2-il)-1,3-dioxan-5-amina

[0370] Se sintetizó 2,2-dimetil-5-(6-(4-(pentiloxi)fenoxi)naftalen-2-il)-1,3-dioxan-5-amina según 2,2-dimetil-5-(6-
35 (4-fenoxifenoxi)naftalen-2-il)-1,3-dioxan-5-amina (Ejemplo 244) con un rendimiento del 87 % usando 2,2-dimetil-5-nitro-5-(6-(4-(pentiloxi)fenoxi)naftalen-2-il)-1,3-dioxano (Ejemplo 249) como material de partida.

Ejemplo 251 de referencia: 2-Amino-2-(6-(4-(pentiloxi)fenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol

[0371] Se sintetizó 2-amino-2-(6-(4-(pentiloxi)fenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol según 2-amino-2-(6-(4-
45 fenoxifenoxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol (Ejemplo 245) con un rendimiento del 55 % usando 2,2-dimetil-5-(6-(4-(pentiloxi)fenoxi)naftalen-2-il)-1,3-dioxan-5-amina (Ejemplo 250) como material de partida. EM: m/z = 418,45 [M+Na⁺]. RMN ¹H (MeOD) δ: 7,88 - 7,94 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,01 - 7,07 (m, 2H), 6,94 - 7,01 (m, 2H), 4,05 - 4,12 (m, 2H), 3,96 - 4,02 (m, 4H), 1,70 - 1,85 (m, 2H), 1,37 - 1,54 (m, 4H), 0,92 - 1,01 (m, 3H).

**Ejemplo 252 preparativo: {4-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-2-metil-4,5-
50 dihidro-oxazol-4-il}-metanol**

[0372] Se disolvió 2-amino-2-[6-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propano-1,3-diol,
sal de cloruro de hidrógeno (Ejemplo 61, 271 mg, 0,000569 moles) en 1,2-dicloroetano (15 ml, Aldrich) en un vial de
55 reacción de 40 ml tapado equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió ortoacetato de trietilo (146 µl, 0,000797 moles, Aldrich), seguido de ácido acético (8,1 µl, 0,00014 moles, Fisher) y la mezcla se calentó a 80 °C. Después de 2 h, la mezcla se concentró y luego se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-10 % de MeOH en DCM). El producto se aisló con un rendimiento de 137 mg (52 %).

Ejemplo 253 preparativo: (4-(6-(trans-4-terc-Butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-2-metil-4,5-

dihidrooxazol-4-il)metilfosfato de di-de *terc*-butilo

[0373] Se trató {4-[6-(*trans*-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-2-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il}-metanol (Ejemplo 252, 227 mg, 0,000490 moles) con N,N-dietilfosforamidito de di-de *terc*-butilo (545 µl, 0,00196 moles, Aldrich), 1H-tetrazol (177 mg, 0,00253 moles, ChemPacific) en tetrahidrofurano (10,0 ml, Aldrich) durante la noche. Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (570 mg, 0,00198 moles) a una disolución enfriada (baño de hielo) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió tiosulfato de sodio como una disolución al 10 % en bicarbonato sódico saturado (10 ml) y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se evaporó. La mezcla se repartió entre cloruro de metileno y agua/bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se lavó adicionalmente una vez con agua y luego se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice sobre una columna pretratada con 1 % de trietilamina/cloruro de metileno, luego se eluyó con 0-10 % de metanol en cloruro de metileno. La concentración de fracciones apropiadas dio el producto con un rendimiento de 234 mg (73 %).

15 Ejemplo 254 preparativo: (4-(6-(*trans*-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-2-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metilfosfato de (+)-di-*terc*-butilo y (4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-2-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metilfosfato de (-)-di-*terc*-butilo

[0374] Se separó (4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-2-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metilfosfato de di-*terc*-butilo racémico (Ejemplo 253, 234 mg) en los dos enantiómeros. Procedimiento preparativo: Chiralpak AD-H (2 x 15 cm), 15 % de etanol (0,1 % de DEA)/CO₂, 100 bar, 50 ml/min, 220 nm, vol de iny. de 3 ml, 12 mg/ml de metanol. Procedimiento analítico: Chiralpak AD-H (25 x 0,46 cm), 15 % de etanol (0,1 % DEA)/CO₂, 100 bar, 3 ml/min, 220 nm).

25 Enantiómero 1: 115 mg (36 %), >99 % de pureza, >99 % de ee, RT=2,20 min. Rotación específica [alfa]_D= +8,0°.
Enantiómero 2: 98 mg (30 %), >99 % de pureza, >99 % de ee, RT=2,67 min. Rotación específica [alfa]_D= -7,0°.

Ejemplo 255: Enantiómero 1 de dihidrogenofosfato de 2-amino-2-(6-*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-3-hidroxipropilo

30 [0375] Se disolvió (4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-2-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metilfosfato de (+)-di-*terc*-butilo (Ejemplo 254, 57,5 mg, 0,0877 mmoles) en metanol (2,0 ml, Acros) y 2,00 M de cloruro de hidrógeno en agua (2,0 ml, 4,0 mmoles). La reacción se calentó a 80 °C. Después de 6 h, la reacción se secó dando el producto con un rendimiento de 28,8 mg como sal de HCl (59 %). EM: m/z = 520,30 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm: 8,26 (dd, J = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 9,4, 2,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,42 - 4,56 (m, 3H), 4,13 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,18 - 2,27 (m, 2H), 1,89 - 1,98 (m, 2H), 1,46 - 1,59 (m, 2H), 1,20 - 1,34 (m, 2H), 1,12 - 1,19 (m, 1H), 0,94 (s, 9H).

40 Ejemplo 256: Enantiómero 2 de dihidrogenofosfato de 2-amino-2-(6-*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-3-hidroxipropilo

45 [0376] Se sintetizó el enantiómero 2 de dihidrogenofosfato de 2-amino-2-(6-*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-3-hidroxipropilo con un rendimiento del 65 % según el enantiómero 1 de dihidrogenofosfato de 2-amino-2-(6-*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-3-hidroxipropilo (Ejemplo 255) usando (4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-2-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metilfosfato de (-)-di-*terc*-butilo (Ejemplo 254) como material de partida. EM: m/z = 520,30 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm: 8,27 (dd, J = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,47 - 4,56 (m, 3H), 4,12 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,20 - 2,27 (m, 2H), 1,89 - 1,99 (m, 2H), 1,46 - 1,59 (m, 2H), 1,19 - 1,33 (m, 2H), 1,08 - 1,19 (m, 1H), 0,94 (s, 9H).

Ejemplo 257 preparativo: (R)-4-Metil-4-[6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-oxazolidin-2-ona

55 [0377] En un vial de 40 ml, 4-trifluorometil-ciclohexanol (713,2 mg, 0,004241 moles) se diluyó con tetrahidrofurano (19,0 ml), luego se añadieron (R)-4-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 0,9462 g, 0,003890 moles) y trifenilfosfina (1,3031 g, 0,0049682 moles). La mezcla se agitó y luego se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,91 ml, 0,0046 moles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 38 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se recogió en DCM, se adsorbió sobre gel de sílice y se cromatografió

(0-100 % de EtOAc/hexanos). Se aislaron 223,5 mg (15 %) de producto como mezcla de cis/trans.

Ejemplo 258 preparativo: (R)-4-Metil-4-[6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-oxazolidin-2-ona y (R)-4-metil-4-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-oxazolidin-2-ona

5 **[0378]** La separación de (R)-4-metil-4-[6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 257, 361 mg) fue por ChiralPak IA (3 x 15 cm) 15 % de metanol/CO₂, 100 bar 75 ml/min, 220 nm, vol. de iny. 0,5 ml, 20 mg/ml de etanol. Procedimiento analítico: ChiralPak IA (15 x 0,46 cm) 20 % de metanol (0,1 % de DEA)/CO₂, 100 bar, 3 ml/min, 220 nm. Isómero 1 *cis*: 22,3 mg (6 %) caracterizados por HPLC quiral (RT=4,89 min, 99,89 %).
10 Isómero 2 *trans*: 247,2 mg (68 %) caracterizados por HPLC quiral (RT=5,36 min, 99,81 %).

Ejemplo 259: (R)-2-Amino-2-[6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol

15 **[0379]** La mezcla de (R)-4-metil-4-[6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 258, 30,6 mg, 0,0000778 moles) e hidróxido de litio acuoso 4,20 M (0,300 ml, 0,00126 moles) y etanol (0,900 ml, 0,0154 moles) se calentó a reflujo durante 4,5 h. La reacción se evaporó para eliminar extractos orgánicos. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno, y los extractos orgánicos se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 0-100 % de metanol en cloruro de metileno dando el producto con un
20 rendimiento de 13,4 mg (47 %). EM: m/z = 351,20 [M-NH₂]⁺. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm: 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,77 - 4,82 (m, 1H), 3,74 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,25 - 2,34 (m, 1H), 2,18 - 2,25 (m, 2H), 1,65 - 1,88 (m, 6H), 1,54 (s, 3H).

Ejemplo 260: (R)-2-Amino-2-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol

25 **[0380]** Se sintetizó (R)-2-amino-2-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol según (R)-2-amino-2-[6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol (Ejemplo 259) con un rendimiento del 83 % usando (R)-4-metil-4-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-oxazolidin-2-ona como material de partida. EM: m/z = 351,20 [M-NH₂]⁺. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm: 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73 - 7,80 (m, 2H),
30 7,57 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 4,39 - 4,49 (m, 1H), 3,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,67 - 3,72 (m, 1H), 2,29 - 2,38 (m, 2H), 2,19 - 2,30 (m, 1H), 2,03 - 2,11 (m, 2H), 1,46 - 1,66 (m, 7H).

Ejemplo 261 preparativo: Éster *terc*-butílico del ácido {(R)-2-hidroxi-1-metil-1-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-carbámico

35 **[0381]** Se disolvió (R)-2-amino-2-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol (Ejemplo 260, 166 mg, 0,000452 moles, bruto sin purificación en gel de sílice) en cloroformo (4,0 ml, 0,050 moles, Aldrich) junto con dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,222 g, 0,00102 moles, Aldrich). Se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2,0 ml, 0,020 moles) y la reacción se agitó vigorosamente durante 16 h. La reacción se diluyó
40 con cloruro de metileno y la fase acuosa se eliminó. La evaporación de disolvente y la purificación por cromatografía en gel de sílice usando 0-50 % de acetato de etilo en hexanos dio el producto con un rendimiento de 172 mg (81 %) (R_f=0,56 en 1:1 de hexanos/acetato de etilo). Obsérvese que la RMN ¹H sugirió que había 1,5 equiv de DIAD-H₂ en el producto.

45 **Ejemplo 262 preparativo: Éster *terc*-butílico del ácido {(R)-2-(di-*terc*-butoxi-fosforiloxi)-1-metil-1-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-carbámico**

[0382] A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido {(R)-2-hidroxi-1-metil-1-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-carbámico (Ejemplo 261, 172 mg, 0,000368 moles) y 1H-tetrazol (0,255 g, 0,00364
50 moles, ChemPacific) en tetrahidrofurano (3,00 ml, Acros) se añadió N,N-dietilfosforamidito de di-*terc*-butilo (512 µl, 0,00184 moles, Aldrich) y la reacción se agitó a ta durante 16 horas. Se añadió peróxido de hidrógeno (250 µl, 0,0024 moles, Aldrich) y la reacción se agitó durante 1,5 horas. Entonces, la reacción se inactivó con 10 % de Na₂S₂O₃ en bicarbonato sódico saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con cloruro sódico saturado y entonces se secó con Na₂SO₄. El agente secante se filtró y la fase orgánica se concentró a vacío. El producto en bruto se recogió
55 en DCM y se purificó usando cromatografía en gel de sílice (0-100 % de acetato de etilo en hexanos). Se aisló el producto (R_f=0,52 en 1:1 de hexanos/acetato de etilo) con un rendimiento de 107,8 mg (44 %).

Ejemplo 263: Éster mono-{(R)-2-amino-2-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propílico} de ácido fosfórico

[0383] A éster *terc*-butílico del ácido {(R)-2-(di-*terc*-butoxi-fosforilo)-1-metil-1-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexilo)-naftalen-2-il]-etil}-carbámico (Ejemplo 262, 107,8 mg, 0,0001634 moles) se añadió 12 M de cloruro de hidrógeno en agua (1,0 ml, 0,012 moles, Aldrich) y ácido acético (5,0 ml, 0,088 moles, Fisher) y la disolución se agitó durante 1,5 h a TA. La eliminación del disolvente dio un aceite, que se recogió en acetonitrilo:H₂O (aprox. 1:6) y se liofilizó dando el producto sal de HCl como un polvo blanco (57 mg, 72 %). EM: m/z = 431,20 [M-NH₂]⁺. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm: 7,90 (s, 1H), 7,89 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 4,44 - 4,53 (m, 1H), 4,27 (dd, J = 11,3, 4,8 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 11,3, 5,5 Hz, 1H), 2,31 - 2,38 (m, 2H), 2,21 - 2,31 (m, 1H), 2,05 - 2,12 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,47 - 1,68 (m, 4H).

Ejemplo 264 preparativo: (R)-4-[5-Yodo-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexilo)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona

[0384] Se añadieron N-yodosuccinimida (803 mg, 0,00357 moles, Acros) y tetracloruro de circonio (128 mg, 0,000549 moles, Strem) a una disolución de (R)-4-metil-4-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexilo)-naftalen-2-il]-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 258, 1080 mg, 0,00274 moles) en cloruro de metileno (40 ml, Acros) y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 min. Solo material de partida visible por HPLC. Obsérvese que el material de partida contuvo impureza de DIAD-H₂. La reacción se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en cloruro de metileno y se añadió gel de sílice. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones se combinaron dando el material de partida repurificado (menos el DIAD-H₂ previamente observado) con una recuperación de 786 mg (73 %).

[0385] Se añadieron N-yodosuccinimida (588 mg, 0,00261 moles, Acros) y tetracloruro de circonio (98 mg, 0,00042 moles, Strem) a una disolución de (R)-4-metil-4-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexilo)-naftalen-2-il]-oxazolidin-2-ona (786 mg, 0,00200 moles) repurificada en cloruro de metileno (30 ml, Acros) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió gel de sílice y la reacción se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Se resolvieron completamente los isómeros *cis* y *trans* y se aislaron 822 mg (79 %) de producto *trans* puro (R_f=0,31 en 1:1 de hexanos/acetato de etilo).

Ejemplo 265 preparativo: (R)-4-Metil-4-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexilo)-naftalen-2-il]-oxazolidin-2-ona

[0386] Una disolución de (R)-4-[5-yodo-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexilo)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 264, 0,822 g, 1,58 mmoles), hexametilfosforamida (1,39 ml, 7,91 mmoles, Aldrich) en N,N-dimetilformamida (7,6 ml, Acros) se desgasificó por agitación a vacío y sustituyendo el vacío con argón (4 veces). Obsérvese que el material de partida se destiló azeotrópicamente 3X tolueno antes de uso. A éste se añadió yoduro de cobre (I) (512 mg, 2,69 mmoles, Aldrich) y fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (1040 µl, 7,91 mmoles, Aldrich) y la reacción se agitó a 80 °C bajo una atmósfera de argón. Después de agitar durante 16 horas, la reacción se evaporó, luego se diluyó con cloruro de metileno. Se añadió gel de sílice y el disolvente se eliminó. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 0-80 % de acetato de etilo en hexanos como eluyente (R_f=0,34 en 1:1 de hexanos/acetato de etilo) dando el producto (todavía impuro). El material se recogió en acetato de etilo, se lavó 3X agua, se secó con sulfato de sodio saturado, se filtró y se evaporó. El residuo se repurificó por cromatografía en gel de sílice usando 0-5 % de metanol en cloruro de metileno (R_f=0,38 en 5 % de metanol en cloruro de metileno). Se aislaron 596 mg (82 %) de producto.

Ejemplo 266: (R)-2-Amino-2-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexilo)-naftalen-2-il]-propan-1-ol

[0387] Se sintetizó (R)-2-amino-2-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexilo)-naftalen-2-il]-propan-1-ol según (R)-2-amino-2-[6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexilo)-naftalen-2-il]-propan-1-ol (Ejemplo 259) con un rendimiento del 75 % usando (R)-4-metil-4-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexilo)-naftalen-2-il]-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 265) como material de partida. EM: m/z = 458,20 [M+Na]⁺. ¹H

[0388] RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 8,15 (dd, J = 9,4, 1,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,48 - 4,61 (m, 1H), 3,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,67 - 3,73 (m, 1H), 2,16 - 2,34 (m, 3H), 2,01 - 2,13 (m, 2H), 1,45 - 1,71 (m, 7H).

Ejemplo 267 preparativo: Éster *terc*-butilico del ácido {(R)-2-hidroxi-1-metil-1-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-carbámico

[0389] Se sintetizó éster *terc*-butilico del ácido {(R)-2-hidroxi-1-metil-1-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-carbámico según éster *terc*-butilico del ácido {(R)-2-hidroxi-1-metil-1-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-carbámico (Ejemplo 261) con un rendimiento del 99 % usando (R)-2-amino-2-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol (Ejemplo 266) como material de partida.

10 Ejemplo 268 preparativo: Éster *terc*-butilico del ácido {(R)-2-(di-*terc*-butoxi-fosforiloxi)-1-metil-1-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-carbámico

[0390] Se sintetizó éster *terc*-butilico del ácido {(R)-2-(di-*terc*-butoxi-fosforiloxi)-1-metil-1-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-carbámico según éster *terc*-butilico del ácido {(R)-2-(di-*terc*-butoxi-fosforiloxi)-1-metil-1-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-carbámico (Ejemplo 262) con un rendimiento del 82 % usando éster *terc*-butilico del ácido {(R)-2-hidroxi-1-metil-1-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-carbámico (Ejemplo 267) como material de partida.

20 Ejemplo 269: Éster mono-{(R)-2-amino-2-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propílico} de ácido fosfórico

[0391] Se sintetizó éster mono-{(R)-2-amino-2-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propílico} de ácido fosfórico según éster mono-{(R)-2-amino-2-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propílico} de ácido fosfórico (Ejemplo 263) con un rendimiento del 89 % como sal de HCl usando éster *terc*-butilico del ácido {(R)-2-(di-*terc*-butoxi-fosforiloxi)-1-metil-1-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-carbámico (Ejemplo 268) como material de partida. EM: $m/z = 516,30 [M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm: 8,26 (dd, $J = 9,4, 1,4$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 9,3, 2,3$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,55 - 4,66 (m, 1H), 4,31 (dd, $J = 11,3, 4,8$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J = 11,2, 5,1$ Hz, 1H), 2,20 - 2,34 (m, 3H), 2,02 - 2,12 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,49 - 1,72 (m, 4H).

30 Ejemplo 270 preparativo: (R)-4-Metil-4-[6-(4-pentil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-oxazolidin-2-ona

[0392] En un vial de 40 ml, 4-pentil-ciclohexanol (1144,4 mg, 0,0067202 moles) se diluyó con tetrahidrofurano (30,0 ml, 0,370 moles, Acros) y posteriormente se añadieron (R)-4-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 1,4924 g, 0,0061350 moles) y trietilfosfina (2105,5 mg, 0,0080275 moles) y la mezcla se agitó. Se añadió azodicarboxilato de dietilo en tolueno (2,6 ml, 0,0086326 moles, Aldrich), y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 38 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se cromatografió 0-100 % de EtOAc/hexanos (adsorbido sobre gel de sílice). Se aislaron 0,6142 g (18 %) en aprox. 70 % de pureza, siendo el resto reactivo de DEAD reducido.

40 Ejemplo 271: (R)-2-Amino-2-[6-(4-pentil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol

[0393] Se sintetizó (R)-2-amino-2-[6-(4-pentil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol según (R)-2-amino-2-[6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol (Ejemplo 259) con un rendimiento del 35 % (y 21 % se recuperó como material de partida) usando (R)-4-metil-4-[6-(4-pentil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 270) como material de partida. Obsérvese que el material de partida contuvo 20 % de impureza (mezcla de DIAD reducido, DEAD reducido).

50 Ejemplo 272: (R)-2-Amino-2-[6-(*cis*-4-pentil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol y (R)-2-amino-2-[6-(*trans*-4-pentil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol

[0394] La separación de (R)-2-amino-2-[6-(4-pentil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol (Ejemplo 271, 304 mg) fue por ChiralPak AD-H (2 x 15 cm) 20 % de metanol (0,1 % de DEA)/CO₂, 100 bar 65 ml/min, 220 nm, vol. iny. 1 ml, 20 mg/ml de metanol. Procedimiento analítico: ChiralPak AD-H (25 x 0,46 cm) 30 % de metanol (0,1 % de DEA)/CO₂, 100 bar, 3 ml/min, 220 nm.

[0395] El isómero 1 (*cis*, 30,6 mg, 10 %) se caracterizó por HPLC quiral (RT=3,68 min, 98,76 %). EM: $m/z = 392,30 [M+Na]^+$. RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm: 7,83 (s a, 1H), 7,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,16 (s a, 1H), 4,66 (s a, 1H), 3,63 - 3,80 (m, 2H),

1,93 - 2,15 (m, 4H), 1,51 - 1,68 (m, 6H), 1,20 - 1,50 (m, 10H), 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

[0396] El isómero 2 (trans, 127 mg, 42 %) se caracterizó por HPLC quiral (RT=4,64 min, 97,73 %). EM: m/z = 392,30 [M+Na]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 7,83 (s, 1H), 7,68 - 7,76 (m, 2H), 7,51 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,11 - 7,17 (m, 2H), 4,25 - 4,35 (m, 1H), 3,64 - 3,79 (m, 2H), 2,17 - 2,28 (m, 2H), 1,83 - 1,93 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,40-1,52 (m, 2H), 1,19 - 1,37 (m, 9H), 1,01 - 1,13 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 273 preparativo: 2-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-6-(1-nitro-etil)-1-trifluorometil-naftaleno

[0397] Un vial que contiene una barra de agitación se cargó con 6-bromo-2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftaleno (Ejemplo 149, 0,435 g, 1,01 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (16 mg, 0,017 mmoles, Strem), 2-(di-t-butilfosfino)-2'-metilbifenilo (23 mg, 0,074 mmoles, Strem) y carbonato de cesio (0,401 g, 1,23 mmoles, Alfa Aesar). El recipiente de reacción se tapó con un tapón de goma, se evacuó y se relleno con argón tres veces, y se añadieron 1,2-dimetoxietano (10,0 ml, Aldrich) y nitroetano (150 µl, 2,1 mmoles, Alfa Aesar) mediante jeringuilla bajo argón. Después de agitar la mezcla vigorosamente durante 10 min a temperatura ambiente, el vial tapado se calentó a 50 °C. Después de 16 h, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con una disolución de NH₄Cl acuoso sat. y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se recogió en cloruro de metileno y se añadió gel de sílice. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 0-60 % de cloruro de metileno en hexanos. Se aislaron 146 mg de rendimiento (recuperación del 34 %) de material de partida (Rf=0,50 en 3:1 de hexanos/cloruro de metileno) y 177 mg de rendimiento (41 %) de producto (Rf=0,39 en 1:1 de hexanos/cloruro de metileno).

Ejemplo 274 preparativo: 2-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-2-nitro-propan-1-ol

[0398] Se suspendió 2-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-6-(1-nitro-etil)-1-trifluorometil-naftaleno (Ejemplo 273, 96 mg, 0,00023 moles) (disuelto parcial) en 2-metoxi-2-metilpropano (1,25 ml, 0,0105 moles, Fisher). Se añadió formaldehído (253 µl, 0,00340 moles, Aldrich) seguido de una disolución de 2,00 M de hidróxido sódico en agua (23 µl, 0,000046 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se calentó a 50 °C durante 24 h. La mezcla se inactivó con agua, se extrajo con cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida dando el material en bruto. La cromatografía con 0-50 % de EtOAc en hexanos dio el producto (Rf=0,71 en 1:1 de hexanos/acetato de etilo) con un rendimiento de 74 mg (72 %).

Ejemplo 275: 2-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propan-1-ol

[0399] Se disolvió 2-[6-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-2-nitro-propan-1-ol (Ejemplo 274, 74 mg, 0,00016 moles) en metanol (5,0 ml) seguido de la adición de 10 % de paladio sobre carbón (19 mg). Después de evacuar el recipiente, entonces, la mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 1 hora. El material se diluyó con metanol, se filtró y se evaporó. El material se purificó sobre gel de sílice usando 0-50 % de acetato de etilo en hexanos dando el producto (Rf=0,65 en 1:1 de hexanos/acetato de etilo) con un rendimiento de 19,6 mg (29 %). EM: m/z = 431,37 [M+Na]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 8,18 (dd, J = 9,3, 2,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,49 (m, 1H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,23 - 4,34 (m, 1H), 3,80 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,06 - 3,17 (m, 1H), 2,13 - 2,23 (m, 2H), 1,82 - 1,92 (m, 2H), 1,48 - 1,60 (m, 2H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,03 - 1,18 (m, 3H), 0,88 (s, 9H).

Ejemplo 276: 2-Amino-2-[6-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propan-1-ol

[0400] Se disolvió 2-[6-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-2-nitro-propan-1-ol (Ejemplo 274, 57 mg, 0,00012 moles) en ácido acético (0,50 ml, Fisher), seguido de la adición de polvo de cinc (76 mg, 0,0012 moles, Aldrich) en pequeñas porciones a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se diluyó con metanol, se filtró y se evaporó. El sólido blanco se recogió en cloruro de metileno, se lavó con NaOH 1 N, se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se aislaron 45 mg de producto (85 %). EM: m/z = 424,57 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 8,20 (dd, J = 9,3, 1,5 Hz, 1H), 7,90 - 7,95 (m, 1H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,24 - 4,34 (m, 1H), 3,77 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,14 - 2,23 (m, 2H), 1,94 - 2,13 (m, 3H), 1,81 - 1,92 (m, 2H), 1,48 - 1,59 (m, 5H), 1,24-1,38 (m, 1H), 1,03 - 1,19 (m, 3H), 0,88 (s, 9H).

Ejemplo 276 preparativo: 2-Bromo-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftaleno

[0401] Se disolvieron 4-trifluorometil-ciclohexanol (1170 mg, 0,00697 moles, TCI) y 6-bromo-2-naftalenol (1,30 g, 0,00581 moles, Aldrich) y trifenilfosfina (1,83 g, 0,00697 moles, Aldrich) en tolueno (36,8 ml, Aldrich) y la mezcla se agitó. Entonces se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,37 ml, 0,00697 moles, Acros). Después de 4 d, la reacción se evaporó a sequedad, luego se recogió en cloruro de metileno. Se añadió gel de sílice y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron dando el producto como una mezcla 3:1 de isómeros *cis* y *trans* (secundario: Rf=0,65 y principal: Rf=0,52 en 7:1 hexanos/acetato de etilo) con un rendimiento de 1,6202 g.

El material se repurificó usando cromatografía en gel de sílice (carga seca) usando 0-5 % de acetato de etilo en hexanos como eluyente, pero no se observó resolución de *cis* y *trans*. Se aislaron 1,548 g (71 %).

Ejemplo 277 preparativo: 2-(1-Nitro-etil)-6-(trans-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftaleno y 2-(1-Nitro-etil)-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftaleno

[0402] Se sintetizaron 2-(1-nitro-etil)-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftaleno y 2-(1-nitro-etil)-6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftaleno según 2-(*trans*-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-6-(1-nitro-etil)-1-trifluorometil-naftaleno (Ejemplo 273) con un rendimiento global del 69 % usando 2-bromo-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftaleno (Ejemplo 276) como material de partida. Se aisló por cromatografía en gel de sílice el producto *trans* (16 %, Rf=0,46 en 7:1 de hexanos/acetato de etilo) y el producto *cis* (53 %, Rf=0,29 en 7:1 de hexanos/acetato de etilo).

Ejemplo 278 preparativo: Éster metílico del ácido 4-nitro-4-[6-(trans-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico

[0403] A una mezcla de carbonato de potasio (78 mg, 0,56 mmoles, Fisher), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (10. mg, 0,029 mmoles, Aldrich) y N,N-dimetilformamida (2,00 ml, Acros) se añadió 2-(1-nitro-etil)-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftaleno (Ejemplo 277, 0,159 g, 0,433 mmoles). La mezcla se agitó y se añadió acrilato de metilo (50 µl, 0,56 mmoles, Aldrich). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h se añadió acetato de etilo y la disolución se lavó con cloruro de amonio saturado, luego cloruro sódico saturado. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron. El residuo se recogió en DCM y se añadió gel de sílice. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-25 % de EtOAc en hexanos). Se aislaron 98 mg (50 %) de producto (Rf=0,19 en 7:1 de hexanos/acetato de etilo).

Ejemplo 279 preparativo: Éster metílico del ácido 4-nitro-4-[6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico

[0404] Se sintetizó éster metílico del ácido 4-nitro-4-[6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico según éster metílico del ácido 4-nitro-4-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico (Ejemplo 205) con un rendimiento del 62 % usando 2-(1-nitro-etil)-6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftaleno (Ejemplo 277) como material de partida.

Ejemplo 280 preparativo: Ácido 4-nitro-4-[6-(trans-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico

[0405] A una disolución de éster metílico del ácido 4-nitro-4-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico (Ejemplo 278, 0,098 g, 0,22 mmoles) en metanol (1,00 ml, Fisher) y tetrahidrofurano (1,00 ml, Acros) se añadió hidróxido de litio 2 M en agua (1,00 ml, 2,00 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se concentró a vacío. El producto resultante se diluyó en cloruro de metileno y se lavó con HCl 1 N. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron dando el producto con un rendimiento de 99 mg (100 %).

Ejemplo 281 preparativo: Ácido 4-nitro-4-[6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico

[0406] Se sintetizó ácido 4-nitro-4-[6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico según ácido 4-nitro-4-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico (Ejemplo 280) con un rendimiento del 97 % usando éster metílico del ácido 4-nitro-4-[6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico (Ejemplo 279) como material de partida.

Ejemplo 282: Ácido 4-amino-4-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico

[0407] A una disolución de ácido 4-nitro-4-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico (Ejemplo 280, 0,099 g, 0,22 mmoles) en ácido acético (2,00 ml, Fisher) a 20 °C se añadió cinc (0,185 g, 2,83 mmoles, Aldrich). La mezcla se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó. Después de 2,5 h, la mezcla se diluyó en ácido acético, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida. La purificación fue por HPLC preparativa. Las fracciones se secaron dando 61 mg (52 %) de producto como sal de TFA. EM: $m/z = 432,10$ $[M+Na]^+$. RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm: 7,62 - 7,74 (m, 3H), 7,36 (dd, $J = 8,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,03 - 7,12 (m, 2H), 4,21 - 4,32 (m, 1H), 2,20 - 2,41 (m, 4H), 1,91 - 2,19 (m, 5H), 1,72 (s, 3H), 1,35 - 1,51 (m, 4H).

Ejemplo 283: Ácido 4-amino-4-[6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico

[0408] Se sintetizó ácido 4-amino-4-[6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico según ácido 4-amino-4-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico (Ejemplo 282) con un rendimiento del 21 % como sal de TFA usando ácido 4-nitro-4-[6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico (Ejemplo 281) como material de partida. EM: $m/z = 432,20$ $[M+Na]^+$. RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm: 7,64 - 7,75 (m, 3H), 7,35 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,67 (s a, 1H), 2,22 - 2,41 (m, 2H), 1,98 - 2,20 (m, 5H), 1,63 - 1,80 (m, 7H), 1,48 - 1,61 (m, 2H).

Ejemplo 284 preparativo: Éster metílico del ácido 4-[5-yodo-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-nitro-pentanoico

[0409] Se añadieron N-yodosuccinimida (118 mg, 0,000524 moles, Aldrich) y tetracloruro de circonio (24 mg, 0,00010 moles, Aldrich) a una disolución de éster metílico del ácido 4-nitro-4-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico (Ejemplo 278, 160 mg, 0,000353 moles) en cloruro de metileno (5,0 ml, Acros) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se filtró a través de un filtro de PTFE. Se añadió gel de sílice y entonces se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 0-50 % de acetato de etilo en hexanos como eluyente dando el producto ($R_f = 0,36$ en 3:1 de hexanos/acetato de etilo) con un rendimiento de 173 mg (85 %).

Ejemplo 285 preparativo: Éster metílico del ácido 4-[5-yodo-6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-nitro-pentanoico

[0410] Se sintetizó éster metílico del ácido 4-[5-yodo-6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-nitro-pentanoico según éster metílico del ácido 4-[5-yodo-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-nitro-pentanoico (Ejemplo 281) con un rendimiento del 51 % usando ácido 4-nitro-4-[6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico (Ejemplo 281) como material de partida.

Ejemplo 286 preparativo: Éster metílico del ácido 4-nitro-4-[5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico

[0411] Se sintetizó éster metílico del ácido 4-nitro-4-[5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico según (R)-4-metil-4-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 265) con un rendimiento del 83 % usando éster metílico del ácido 4-[5-yodo-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-nitro-pentanoico (Ejemplo 284) como material de partida.

Ejemplo 287 preparativo: Éster metílico del ácido 4-nitro-4-[5-trifluorometil-6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico

[0412] Se sintetizó éster metílico del ácido 4-nitro-4-[5-trifluorometil-6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico según (R)-4-metil-4-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 265) con un rendimiento del 84 % usando éster metílico del ácido 4-[5-yodo-6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-nitro-pentanoico (Ejemplo 285) como material de partida.

Ejemplo 288 preparativo: Ácido 4-nitro-4-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico

[0413] Se sintetizó ácido 4-nitro-4-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico según ácido 4-nitro-4-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico (Ejemplo 280) con un rendimiento del 93 % usando éster metílico del ácido 4-nitro-4-[5-trifluorometil-6-*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico (Ejemplo 286) como material de partida.

5

Ejemplo 289 preparativo: Ácido 4-nitro-4-[5-trifluorometil-6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico

[0414] Se sintetizó ácido 4-nitro-4-[5-trifluorometil-6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico según ácido 4-nitro-4-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico (Ejemplo 280) con un rendimiento del 93 % usando éster metílico del ácido 4-nitro-4-[5-trifluorometil-6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico (Ejemplo 287) como material de partida.

10

Ejemplo 290: Ácido 4-amino-4-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico

15

[0415] Se sintetizó ácido 4-amino-4-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico según ácido 4-amino-4-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico (Ejemplo 282) con un rendimiento del 56 % (como sal de TFA) usando ácido 4-nitro-4-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico (Ejemplo 288) como material de partida. EM: $m/z = 500,20 [M+Na]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,23 (s a, 1H), 8,53 (s a, 3H), 8,22 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,72 - 7,80 (m, 2H), 4,62 - 4,73 (m, 1H), 2,35 - 2,42 (m, 1H), 2,21 - 2,34 (m, 2H), 2,07 - 2,20 (m, 3H), 1,88-2,05 (m, 3H), 1,66 - 1,78 (m, 3H), 1,40 - 1,60 (m, 4H).

20

Ejemplo 291: Ácido 4-amino-4-[5-trifluorometil-6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico

25

[0416] Se sintetizó ácido 4-amino-4-[5-trifluorometil-6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico según ácido 4-amino-4-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico (Ejemplo 282) con un rendimiento del 46 % (como sal de TFA) usando ácido 4-nitro-4-[5-trifluorometil-6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico (Ejemplo 289) como material de partida. EM: $m/z = 500,10 [M+Na]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,23 (s a, 1H), 8,52 (s a, 3H), 8,23 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 9,3, 2,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,07 - 5,13 (s a, 1H), 2,39 - 2,59 (m, 2H oscurecido), 2,21 - 2,34 (m, 2H), 1,93 - 2,17 (m, 4H), 1,56 - 1,78 (m, 9H).

30

Ejemplo 292 preparativo: *Cis*-4-hidroxi-N-metoxi-N-metilciclohexanocarboxamida

35

[0417] Se disolvieron ácido *cis*-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (6 g, 0,042 moles) y EDCI (9,6 g, 0,05 moles, 1,2 eq.) en DCM (100 ml) a 0 °C y se agitó durante 10 min. Se añadieron DIPEA (16 ml, 0,126 moles, 3,0 eq.) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (4,44 g, 0,046 moles, 1,1 eq.) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando DCM/CH₃OH (10/1) dando el producto como un aceite incoloro (3,685 g, 40 %). RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ : 4,01 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,72-2,69 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 4H), 1,62-1,55 (m, 4H).

40

Ejemplo 293 preparativo: *Cis*-4-(benciloxi)-N-metoxi-N-metilciclohexanocarboxamida

45

[0418] A una mezcla de *cis*-4-hidroxi-N-metoxi-N-metilciclohexanocarboxamida (Ejemplo 292, 3,556 g, 0,0190 moles) y bencil-2,2,2-tricloroacetimidato (4,0 ml, 0,021 moles, 1,1 eq) en ciclohexano/DCM (20 ml/10 ml) a 0 °C se añadió ácido trifluorometanosulfónico gota a gota con agitación bajo atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Hubo un precipitado inmediato. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, se filtró, y el filtrado se lavó con disolución de bicarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando éter de petróleo/acetato de etilo (5/1) como eluyente dando el producto como un aceite incoloro (5,079 g, 77 %). RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,23 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,78-2,62 (m, 1H), 2,07-1,89 (m, 4H), 1,59-1,25 (m, 4H).

50

Ejemplo 294 preparativo: 1-(*Cis*-4-(benciloxi)ciclohexil)etanona

55

[0419] Se disolvió *cis*-4-(benciloxi)-N-metoxi-N-metilciclohexanocarboxamida (Ejemplo 293, 1,3 g, 4,7 mmoles) en THF (10 ml). Se añadió CH₃Li (disolución 3,0 M en dietoximetano, 8,0 ml, 14,1 mmoles, 3,0 eq.) a la disolución gota a gota a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Luego se añadió

disolución de HCl 1 M a la mezcla hasta que pH = 6. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) como eluyente dando el producto como un aceite amarillo claro (720 mg, 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,25 (m, 5H), 4,49 (s, 2H), 3,62-3,60 (m, 1H), 2,40-2,25 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,67-1,54 (m, 2H), 1,53-1,47 (m, 2H).

Ejemplo 295 preparativo: ((*Cis*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)metil)benceno

[0420] Se disolvió 1-(*cis*-4-(benciloxi)ciclohexil)etanona (Ejemplo 294, 547 mg, 2,36 mmoles) en DCM (5 ml).
 10 Luego se añadió DAST (2,3 ml, 18,9 mmoles, 8,0 eq.) a la mezcla a 0 °C. Entonces, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se añadió agua a la mezcla gota a gota. Entonces se añadió disolución saturada de carbonato sódico a la mezcla hasta que pH = 8. La mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) como eluyente dando el producto (553 mg, 80 %) como un aceite amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,25 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 3,67-3,66 (m, 1H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,61-1,48 (m, 3H), 1,42-1,34 (m, 2H), 1,25-1,19 (m, 2H).

Ejemplo 296 preparativo: *Cis*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexanol

[0421] Los compuestos ((*cis*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)metil)benceno (Ejemplo 295, 480 mg, 1,89 mmoles) y Pd-C (2,0 g, 0,38 mmoles, 0,2 eq.) se disolvieron en CH₃OH (20 ml). Entonces la mezcla se agitó a 50 °C bajo 40 atm de atmósfera de hidrógeno durante 6 h. Cuando la reacción se completó por CCF, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) como eluyente dando el producto (140 mg, 45 %) como un aceite amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,07-4,05 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,75-1,72 (m, 2H), 1,63-1,48 (m, 8H).

Ejemplo 297 preparativo: Metanosulfonato de *cis*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexilo

[0422] Se disolvió *cis*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexanol (Ejemplo 296, 430 mg, 2,62 mmoles) en DCM (10 ml),
 30 luego se añadió ácido metanosulfónico anhídrido (547 mg, 3,15 mmoles, 1,1 eq.) a la mezcla a 0 °C. Se añadió trietilamina (0,43 ml, 3,15 mmoles, 1,5 eq.) a la mezcla a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró dando el producto (611 mg, 82 %) como un sólido gris, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,02-5,01 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,19-2,17 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 8H).

Ejemplo 298 preparativo: (R)-4-(6-(*trans*-4-(1,1-Difluoroetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

[0423] Se disolvieron (R)-4-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 121 mg, 0,5 mmoles, 0,9 eq.) y carbonato de cesio (407 mg, 1,25 mmoles, 2,5 eq.) en t-BuOH/2-butanona (10 ml/5 ml). La mezcla se agitó
 40 a 110 °C durante 10 min, luego se añadió metanosulfonato de *cis*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexilo (145 mg, 0,6 mmoles, 1,1 eq.) a la mezcla y la mezcla se agitó a 110 °C durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando éter de petróleo/acetato de etilo (1/1) como eluyente dando el producto (203 mg, 58 %) como un sólido amarillo claro. EDI-EM (M+1): 390,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75-7,72 (m, 3H), 7,42 (dd, 1H), 7,16-7,14 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,34-4,30 (m, 1H), 2,31-2,29 (m, 2H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,64-1,22 (m, 8H).

Ejemplo 299: (R)-2-Amino-2-(6-(*trans*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0424] Se disolvió (R)-4-(6-(*cis*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (32 mg, 0,083 mmoles) en EtOH (5 ml). Entonces se añadió LiOH (60 mg, 2,5 mmoles, 30,0 eq.) en 1 ml de agua a la
 50 mezcla. La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 15 h. La CL-EM mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se eliminó. Se añadió DCM y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando DCM/metanol (10/1) dando el producto (12 mg, 40 %) como un sólido amarillo claro. EDI-EM (M-NH₂): 347,0. HPLC: 98,82 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 4,30-4,27 (m, 1H), 3,78-3,68 (AB, 2H), 3,18 (b, 3H), 2,32-2,30 (m, 2H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,63-1,19 (m, 11H).

Ejemplo 300 preparativo: 1-(*Cis*-4-(benciloxi)ciclohexil)propan-1-ona

[0425] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a 1-(*cis*-4-(benciloxi)ciclohexil)etanona (Ejemplo 294).

[0426] 480 mg, aceite amarillo claro, 48 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,24 (m, 5H), 4,49 (s, 2H), 3,62-3,60 (m, 1H), 2,49-2,35 (m, 2H), 2,34-2,33 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 301 preparativo: ((*Cis*-4-(1,1-difluoropropil)ciclohexiloxi)metil)benceno

10 [0427] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a ((*cis*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)metil)benceno (Ejemplo 295).

[0428] 371 mg, aceite amarillo claro, 70 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,25 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 3,67-3,65 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 3H), 1,64-1,57 (m, 4H), 1,38-1,25 (m, 2H), 1,00 (t, 3H).

Ejemplo 302 preparativo: *Cis*-4-(1,1-difluoropropil)ciclohexanol

[0429] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a *cis*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexanol (Ejemplo 296).

[0430] 205 mg, aceite amarillo claro, 38 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,08-4,05 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 5H), 1,67-1,60 (m, 4H), 1,52-1,45 (m, 2H), 1,01 (t, 3H).

Ejemplo 303 preparativo: *Cis*-4-(1,1-difluoropropil)ciclohexilmetanosulfonato

[0431] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a metanosulfonato de *cis*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexilo (Ejemplo 297).

[0432] 200 mg, sólido gris, 85 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,02-5,01 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,19-2,16 (m, 2H), 1,89-1,59 (m, 9H), 1,01 (t, 3H).

Ejemplo 304 preparativo: (R)-4-(6-(*trans*-4-(1,1-difluoropropil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

35 [0433] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a (R)-4-(6-(*trans*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 298).

[0434] 70 mg, sólido gris, 50 %. EDI-EM (M+1): 404,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,434 (dd, 1H), 7,16 (d, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,38-4,25 (m, 1H), 2,31-2,29 (m, 2H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,64-1,22 (m, 7H), 1,02 (t, 3H).

Ejemplo 305: (R)-2-Amino-2-(6-(*trans*-4-(1,1-difluoropropil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0435] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 299).

[0436] 4 mg, sólido gris, 40 %. EDI-EM (M-NH₂): 361,0. HPLC: 100,00 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (s, 1H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,11 (t, 2H), 4,31-4,29 (m, 1H), 3,74-3,66 (AB, 2H), 2,32-2,30 (m, 2H), 2,04-1,79 (m, 9H), 1,48-1,42 (m, 3H), 1,03 (t, 3H).

Ejemplo 306 preparativo: 1-(*Cis*-4-(benciloxi)ciclohexil)butan-1-ona

[0437] A una suspensión de Mg (0,51 g, 21,6 mmoles, 5,0 eq.) en THF seco (15 ml) bajo N₂ se añadió 1-bromopropano (0,51 g, 2 ml, 5,0 eq.) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente hasta que el Mg desapareció, luego se añadió 1-(*cis*-4-(benciloxi)ciclohexil)etanona (1,2 g, 4,3 mmoles, 1,0 eq.) a la mezcla de reacción en un baño de hielo. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 3h, se extrajo (EtOAc), se lavó (salmuera), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El bruto se purificó entonces por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (10:1) dando el compuesto del título (0,6 g, 50 %) como un aceite amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,24 (m, 5H), 4,49 (s, 2H), 3,62-3,60 (m, 1H), 2,44-2,40 (m, 2H), 2,34-2,33 (m, 1H),

1,98-1,80 (m, 4H), 1,64-1,46 (m, 6H), 0,89 (t, 3H).

Ejemplo 307 preparativo: ((*Cis*-4-(1,1-difluorobutil)ciclohexiloxi)metil)benceno

5 [0438] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a ((*cis*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)metil)benceno (Ejemplo 295).

[0439] 2,5 g, aceite amarillo claro, rendimiento: 77 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,25 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 3,67-3,65 (m, 1H), 3,02-3,00 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,79-1,05 (m, 10H), 0,89 (t, 3H).

10 **Ejemplo 308 preparativo: *Cis*-4-(1,1-difluorobutil)ciclohexanol**

[0440] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a *cis*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexanol (Ejemplo 296).

15 [0441] 1,3 g, aceite amarillo claro, rendimiento: 43 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,07-4,06 (m, 1H), 1,87-1,71 (m, 5H), 1,67-1,48 (m, 8H), 0,95 (t, 3H).

Ejemplo 309 preparativo: Metanosulfonato de *cis*-4-(1,1-difluorobutil)ciclohexilo

20 [0442] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a metanosulfonato de *cis*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexilo (Ejemplo 297).

[0443] 1,4 g, sólido gris, rendimiento: 87 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,02-5,00 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,18-2,16 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 5H), 1,64-1,48 (m, 6H), 0,96 (t, 3H).

Ejemplo 310 preparativo: (R)-4-(6-(*trans*-4-(1,1-Difluorobutil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

30 [0444] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a (R)-4-(6-(*trans*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 298).

[0445] 700 mg, sólido gris, rendimiento: 58 %. EDI-EM (M+1): 417,1. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,78-7,73 (m, 3H), 7,42 (dd, 1H), 7,22-7,09 (m, 2H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,44-4,36 (AB, 2H), 2,22-2,18 (m, 2H), 1,88-1,67 (m, 6H), 1,43-1,34 (m, 8H), 0,98 (t, 3H).

Ejemplo 311: (R)-2-Amino-2-(6-(*trans*-4-(1,1-difluorobutil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0446] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 299).

[0447] 12 mg, sólido gris, 42 %. EDI-EM (M-NH₂): 375,0. HPLC: 98,84 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,73-7,67 (m, 3H), 7,42 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (dd, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 3,72-3,64 (AB, 2H), 2,22-2,18 (m, 2H), 1,88-1,67 (m, 6H), 1,43-1,34 (m, 8H), 0,88 (t, 3H).

45 **Ejemplo 312 preparativo: *trans*-4-Hidroxi-N-metoxi-N-metilciclohexanocarboxamida**

[0448] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a *cis*-4-hidroxi-N-metoxi-N-metilciclohexanocarboxamida (Ejemplo 292).

50 [0449] 7,2 g, aceite incoloro, rendimiento: 56 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,71 (s, 3H), 3,59-3,67 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,63-2,64 (m, 1H), 2,04-2,07 (m, 2H), 1,82-1,85 (m, 2H), 1,53-1,62 (m, 2H), 1,26-1,35 (m, 2H).

Ejemplo 313 preparativo: *trans*-4-(Benciloxi)-N-metoxi-N-metilciclohexanocarboxamida

55 [0450] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a *cis*-4-(benciloxi)-N-metoxi-N-metilciclohexanocarboxamida (Ejemplo 293).

[0451] 3 g, aceite amarillo pálido, rendimiento: 72 %. EDI-EM (M+1): 278,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:

7,28-7,35 (m, 5H), 4,57 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,64-2,69 (m, 1H), 2,16-2,20 (m, 2H), 1,84-1,87 (m, 2H), 1,49-1,56 (m, 2H), 1,29-1,38 (m, 2H).

Ejemplo 314 preparativo: 1-(trans-4-(Benciloxi)ciclohexil)etanona

5

[0452] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a 1-(cis-4-(benciloxi)ciclohexil)etanona (Ejemplo 294).

[0453] 1,9 g, aceite amarillo claro, rendimiento: 76 %. EDI-EM (M+1): 233,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,27-7,35 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 3,30-3,36 (m, 1H), 2,31-2,36 (m, 1H), 2,14-2,18 (m, 5H), 1,96-1,98 (m, 2H), 1,33-1,39 (m, 4H).

Ejemplo 315 preparativo: ((trans-4-(1,1-Difluoroetil)ciclohexiloxi)metil)benceno

15 [0454] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a ((cis-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)metil)benceno (Ejemplo 295).

[0455] 1,4 g, aceite amarillo claro, rendimiento: 85 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,27-7,35 (m, 5H), 4,57 (s, 2H), 3,27-3,34 (m, 1H), 2,17-2,20 (m, 2H), 1,91-1,94 (m, 2H), 1,70-1,77 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 3H), 1,20-1,32 (m, 4H).

Ejemplo 316 preparativo: trans-4-(1,1-Difluoroetil)ciclohexanol

[0456] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a cis-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexanol (Ejemplo 296).

[0457] 0,5 g, aceite amarillo claro, rendimiento: 55 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,53-3,61 (m, 1H), 2,04-2,06 (m, 2H), 1,90-1,92 (m, 2H), 1,62-1,79 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 3H), 1,24-1,29 (m, 4H).

30 **Ejemplo 317 preparativo: Metanosulfonato de trans-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexilo**

[0458] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a metanosulfonato de cis-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexilo (Ejemplo 297).

35 [0459] 162 mg, aceite amarillo claro, rendimiento: 91 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,56-4,62 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,25-2,27 (m, 2H), 1,97-2,00 (m, 2H), 1,66-1,80 (m, 1H), 1,60 (s, 1H), 1,55 (s, 1H), 1,50 (s, 1H), 1,30-1,40 (m, 4H).

Ejemplo 318 preparativo: (R)-4-(6-(Cis-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

40

[0460] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a (R)-4-(6-(trans-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 298).

[0461] 67 mg, sólido amarillo pálido, rendimiento: 42 %. EDI-EM (M+1): 390,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,76 (d, 3H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,16-7,22 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,72-4,75 (m, 1H), 4,40-4,41 (m, 2H), 2,21-2,25 (m, 2H), 1,98-2,20 (m, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,70-1,73 (d, 2H), 1,53-1,63 (m, 3H), 1,21-1,31 (m, 4H).

Ejemplo 319: (R)-2-Amino-2-(6-(cis-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

50 [0462] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a (R)-2-amino-2-(6-(trans-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 299).

[0463] 60 mg, sólido amarillo pálido, rendimiento: 80 %. EDI-EM (M-NH₂): 347,0. HPLC: 93,80 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,85 (s, 1H), 7,65-7,73 (m, 2H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 4,69-4,70 (m, 1H), 3,70-3,84 (AB, 2H), 2,20-2,23 (m, 2H), 1,81-1,87 (m, 1H), 1,53-1,71 (m, 9H), 1,25 (s, 3H).

Ejemplo 320 preparativo: 1-(trans-4-(Benciloxi)ciclohexil)propan-1-ona

[0464] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a 1-(cis-4-

(benciloxi)ciclohexil)etanona (Ejemplo 294).

[0465] 1,2 g, aceite amarillo claro, rendimiento: 56 %. EDI-EM (M+1): 247,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,27-7,34 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 3,30-3,36 (m, 1H), 2,44-2,49 (m, 2H), 2,32-2,38 (m, 1H), 2,15-2,17 (m, 2H), 1,91-1,94 (m, 2H), 1,28-1,44 (m, 4H), 1,03 (t, 3H).

Ejemplo 321 preparativo: ((trans-4-(1,1-Difluoropropil)ciclohexiloxi)metil)benceno

[0466] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a ((cis-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)metil)benceno (Ejemplo 295).

[0467] 0,84 g, aceite amarillo, rendimiento: 64 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,27-7,35 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 3,27-3,33 (m, 1H), 2,17-2,19 (m, 2H), 1,71-1,91 (m, 5H), 1,24-1,30 (m, 4H), 1,00 (t, 3H).

15 Ejemplo 322 preparativo: trans-4-(1,1-Difluoropropil)ciclohexanol

[0468] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a cis-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexanol (Ejemplo 296).

20 [0469] 0,18 g, aceite amarillo claro, rendimiento: 71 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,55-3,61 (m, 1H), 2,05-2,07 (m, 2H), 1,68-1,90 (m, 5H), 1,20-1,35 (m, 4H), 1,01 (t, 3H).

Ejemplo 323 preparativo: Metanosulfonato de trans-4-(1,1-difluoropropil)ciclohexilo

25 [0470] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a metanosulfonato de cis-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexilo (Ejemplo 297).

[0471] 155 mg, aceite amarillo claro, rendimiento: 90 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,56-4,63 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,23-2,26 (m, 2H), 1,94-1,98 (m, 2H), 1,75-1,88 (m, 3H), 1,54-1,58 (m, 2H), 1,32-1,42 (m, 2H), 1,01 (t, 3H).

30 Ejemplo 324 preparativo: (R)-4-(6-(cis-4-(1,1-Difluoropropil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

[0472] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a (R)-4-(6-(trans-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 298).

35 [0473] 55 mg, sólido amarillo pálido, rendimiento: 29 %. EDI-EM (M+1): 404,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,75 (d, 3H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,15-7,16 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,72-4,74 (m, 1H), 4,41-4,43 (m, 2H), 2,21-2,24 (m, 2H), 1,94-2,01 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 5H), 1,25-1,33 (m, 3H), 1,04 (t, 3H), 0,86-0,90 (m, 2H).

40 Ejemplo 325: (R)-2-Amino-2-(6-(cis-4-(1,1-difluoropropil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0474] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a (R)-2-amino-2-(6-(trans-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 299).

45 [0475] 40 mg, sólido amarillo pálido, rendimiento: 78 % EDI-EM (M-NH₂): 361,0. HPLC: 94,88 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,88 (s, 1H), 7,67-7,74 (m, 2H), 7,50-7,52 (m, 1H), 7,12-7,18 (m, 2H), 4,70-4,71 (m, 1H), 3,70-3,83 (AB, 2H), 2,20-2,24 (m, 2H), 1,69-1,97 (m, 9H), 1,25 (s, 3H), 1,03 (t, 3H).

Ejemplo 326 preparativo: 1-(trans-4-(Benciloxi)ciclohexil)butan-1-ona

50 [0476] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a 1-(cis-4-(benciloxi)ciclohexil)butan-1-ona (Ejemplo 294).

[0477] 600 mg, aceite amarillo pálido, rendimiento: 53 %. EDI-EM (M+1): 261,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,27-7,34 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 3,30-3,36 (m, 1H), 2,42 (t, 2H), 2,30-2,36 (m, 1H), 2,15-2,18 (m, 2H), 1,91-1,94 (m, 2H), 1,54-1,63 (m, 2H), 1,31-1,39 (m, 4H), 0,90 (t, 3H).

Ejemplo 327 preparativo: ((trans-4-(1,1-Difluorobutil)ciclohexiloxi)metil)benceno

[0478] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a ((*cis*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)metil)benceno (Ejemplo 295).

[0479] 2,7 g, aceite amarillo claro, rendimiento: 77 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,27-7,35 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 3,27-3,33 (m, 1H), 2,17-2,19 (m, 2H), 1,84-1,86 (m, 2H), 1,63-1,81 (m, 3H), 1,42-1,55 (m, 2H), 1,20-1,26 (m, 4H), 0,90 (t, 3H).

Ejemplo 328 preparativo: *trans*-4-(1,1-Difluorobutil)ciclohexanol

10 [0480] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a *cis*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexanol (Ejemplo 296).

[0481] 0,26 g, aceite amarillo claro, rendimiento: 58 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,56-3,61 (m, 1H), 2,04-2,07 (m, 2H), 1,87-1,90 (m, 2H), 1,70-1,79 (m, 3H), 1,50-1,55 (m, 2H), 1,23-1,31 (m, 4H), 0,96 (t, 3H).

15 **Ejemplo 329 preparativo: Metanosulfonato de *trans*-4-(1,1-difluorobutil)ciclohexilo**

[0482] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a metanosulfonato de *cis*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexilo (Ejemplo 297).

20 [0483] 113 mg, aceite amarillo claro, rendimiento: 90 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,56-4,63 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,23-2,26 (m, 2H), 1,94-1,98 (m, 2H), 1,64-1,81 (m, 3H), 1,45-1,58 (m, 2H), 1,27-1,42 (m, 4H), 0,96 (t, 3H).

Ejemplo 330 preparativo: (R)-4-(6-(*cis*-4-(1,1-Difluorobutil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

25 [0484] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a (R)-4-(6-(*trans*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 298).

[0485] 60 mg, sólido amarillo pálido, rendimiento: 35 %. EDI-EM (M+1): 418,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,75 (d, 3H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,15-7,16 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,72-4,73 (m, 1H), 4,40-4,41 (m, 2H), 2,21-2,24 (m, 2H), 1,63-1,78 (m, 8H), 1,51-1,57 (m, 6H), 0,98 (t, 3H).

Ejemplo 331: (R)-2-Amino-2-(6-(*cis*-4-(1,1-difluorobutil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

35 [0486] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 299).

[0487] 25 mg, sólido amarillo pálido, rendimiento: 70 %. EDI-EM (M-NH₂): 375,0. HPLC: 93,20 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,81 (s, 1H), 7,68-7,75 (m, 2H), 7,48-7,50 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 4,70-4,71 (m, 1H), 3,66-3,71 (AB, 2H), 2,14-2,24 (m, 4H), 1,52-1,85 (m, 9H), 1,25 (s, 3H), 0,98 (t, 3H).

Ejemplo 332 preparativo: (R)-4-(6-(*trans*-4-(1,1-Difluoroetil)ciclohexiloxi)-5-yodonaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

45 [0488] Se disolvieron (R)-4-(6-(*trans*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 298, 865 mg, 2,22 mmoles) y NIS (550 mg, 2,45 mmoles, 1,1 eq.) en CH₃CN (5 ml). Entonces se añadió CF₃COOH (76 mg, 0,67 mmoles, 0,3 eq.) a la mezcla gota a gota a 0 °C. La mezcla se calentó a 15 °C y se agitó durante otra 1 h. Entonces la mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EP/AE (1/1) como eluyente dando el compuesto del título como un sólido rojo claro (1,02 g, 90 %). EDI-EM (M+1): 515,8. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,45-4,40 (m, 2H), 4,33-4,30 (m, 1H), 2,27-2,25 (m, 2H), 2,03-2,01 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,65-1,24 (m, 8H).

55 **Ejemplo 333 preparativo: (R)-4-(6-(*trans*-4-(1,1-Difluoroetil)ciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona**

[0489] Se disolvieron (R)-4-(6-(*trans*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)-5-yodonaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 332, 1,439 g, 2,8 mmoles), CuI (1,33 g, 6,99 mmoles, 2,5 eq.) y DIPEA (2,6 ml, 28 mmoles, 10,0 eq.) en DMF (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Entonces se añadió FSO₂CF₂CO₂CH₃ (3,5 ml, 28 mmoles, 10,0 eq.) a la

mezcla gota a gota. La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 15 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo por EtOAc. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EP/AE (1/1) dando el compuesto del título (1,08 g, 85 %) como un sólido amarillo claro. EDI-EM (M+1): 458,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,46-4,40 (m, 2H), 4,35-4,33 (m, 1H), 2,24-2,22 (m, 2H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,62-1,26 (m, 8H).

Ejemplo 334: (R)-2-Amino-2-(6-(trans-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol

10 **[0490]** Se disolvió (R)-4-(6-(trans-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 333, 530 mg, 1,16 mmoles) en EtOH (5 ml). Luego se añadieron LiOH (835 mg, 34,8 mmoles, 30,0 eq.) en 2 ml de agua a la mezcla. La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 15 h. El disolvente se eliminó. Se añadió DCM y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando DCM/metanol (10/1) dando el compuesto del título (200 mg, 40 %) como un sólido amarillo claro. EDI-EM (M-NH₂):
15 415,2. HPLC: 99,36 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 3,85-3,72 (m, 2H), 2,14-2,012 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 4H), 1,51-1,32 (m, 7H).

20 **Ejemplo 335 preparativo: (R)-4-(6-(trans-4-(1,1-Difluoropropil)ciclohexiloxi)-5-yodonaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona**

[0491] La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a (R)-4-(6-(trans-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)-5-yodonaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 332). EDI-EM (M+1): 529,8. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (d, 1H), 7,76-7,23 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,45-4,39 (m, 2H),
25 4,36-4,31 (m, 1H), 2,28-2,26 (m, 2H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,86-1,82 (m, 6H), 1,66-1,62 (m, 2H), 1,41-1,36 (m, 2H), 1,03 (t, 3H).

Ejemplo 336 preparativo: (R)-4-(6-(trans-4-(1,1-Difluoropropil)ciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

30 **[0492]** La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a (R)-4-(6-(trans-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 333).

[0493] Sólido amarillo claro (430 mg, 60 %). EDI-EM (M+1): 472,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (d, 1H),
35 7,91 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,46-4,40 (m, 2H), 4,36-4,33 (m, 1H), 2,24-2,21 (m, 2H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 6H), 1,58-1,55 (m, 2H), 1,41-1,36 (m, 2H), 1,02 (t, 3H).

Ejemplo 337: (R)-2-Amino-2-(6-(trans-4-(1,1-difluoropropil)ciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol

40 **[0494]** La preparación del compuesto del título se realizó análogamente a (R)-2-amino-2-(6-(trans-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 334).

[0495] Sólido amarillo claro (240 mg, 54 %). EDI-EM (M-NH₂): 429,0. HPLC: 93,73 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,31 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 4,61-4,64 (m, 1H), 4,03-3,90 (m, 2H),
45 2,34-2,31 (m, 2H), 2,07-2,04 (m, 2H), 2,02-1,89 (m, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,68-1,52 (m, 4H), 1,01 (t, 3H).

Ejemplo 338 preparativo: (R)-4-(6-(cis-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

50 **[0496]** Se disolvió (R)-4-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 4, 0,0575 g, 0,000236 moles) en tetrahidrofurano (3,00 ml, 0,0370 moles) en un vial de reacción de 40 ml tapado equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió trans-4-terc-butil-ciclohexanol (0,0443 g, 0,000284 moles), seguido de trifeniilfosfina (0,0992 g, 0,000378 moles), y la mezcla se calentó a reflujo. Entonces se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,0745 ml, 0,000378 moles) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. El análisis de
55 CCF mostró que la reacción estaba completa. La barra de agitación se retiró y la mezcla se concentró mediante Genevac. El producto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (20-30 % de EtOAc en cloruro de metileno) dando 0,0446 g del compuesto del título (rendimiento del 49 %).

Ejemplo 339: (R)-2-Amino-2-(6-(cis-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol

[0497] Se disolvió (R)-4-[6-(*cis*-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 338, 0,0446 g, 0,000117 moles) en etanol en un vial de reacción de 40 ml tapado equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió hidróxido de litio 4,2 M, monohidratado en agua (1,00 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. El análisis de CCF mostró que la reacción estaba completa. El disolvente se eliminó mediante Genevac. El producto se diluyó en cloruro de metileno (5 ml) y se añadió agua. Entonces, la fase orgánica se concentró a sequedad mediante Genevac y se purificó por HPLC dando 0,0046 g del compuesto del título como una sal de TFA (rendimiento del 11 %). EM: m/z = 339,54 [M-NH₂]⁺ RMN ¹H (400 MHz, MeOD) Desplazamiento 0,91 (s, 9 H), 1,12 - 1,21 (m, 1H), 1,54 - 1,66 (m, 6 H), 1,77 - 1,79 (m, 3 H), 2,15 - 2,21 (m, 2 H), 3,82 (d, J = 11,55 Hz, 1 H), 3,93 (d, J = 11,55 Hz, 1 H), 4,74 - 4,77 (m, 1 H), 7,23 (dd, J = 9,04, 2,51 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 2,26 Hz, 1 H), 7,51 (dd, J = 8,78, 2,01 Hz, 1 H), 7,81 - 7,86 (m, 3 H).

Ejemplo 340: Otros compuestos de fórmula (I)

[0498] Otros compuestos de fórmula (I) se preparan análogamente a aquellos descritos anteriormente. Tales compuestos incluyen, pero no se limitan a:

(R)-2-amino-2-(6-[*trans*-4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexiloxi]naftalen-2-il)-propan-1-ol;

(R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-metoxinaftalen-2-il)propan-1-ol;

(R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-fluoronaftalen-2-il)propan-1-ol;

(R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometilnaftalen-2-il)propan-1-ol;

(R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-butil-ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol;

(R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-trifluorometilciclohexiloxi)-5-fluoronaftalen-2-il)propan-1-ol;

(R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-trifluorometilciclohexiloxi)-5-trifluorometilnaftalen-2-il)propan-1-ol;

(R)-2-amino-2-(6-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-iloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol;

(2R)-2-amino-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol;

(2R)-2-amino-2-(6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol;

(R)-2-amino-2-(6-(biciclo[2.2.2]oct-2-iloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol;

(R)-2-amino-2-(6-(biciclo[2.2.2]oct-1-iloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol;

(R)-2-amino-2-(6-(decalin-2-iloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol;

(R)-2-amino-2-(6-(decalin-1-iloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol;

(R)-2-amino-2-(6-(adamant-2-iloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol;

(R)-2-amino-2-(6-(adamant-2-iloxi)-5-trifluorometilnaftalen-2-il)propan-1-ol;

(R)-2-amino-2-(6-(adamant-2-iloxi)-5-metoxinaftalen-2-il)propan-1-ol; y

(R)-2-amino-2-(6-(adamant-2-iloxi)-5-fluoronaftalen-2-il)propan-1-ol.

Ejemplo 341: Ensayo de esfingosina cinasa

[0499] Para ensayar un compuesto de prueba para sus propiedades como sustrato de esfingosina cinasa 2 (SK2) se usó un ensayo usando SK2 recombinantemente expresada. Brevemente, células HEK293E se transfectaron transitoriamente con plásmidos que contenían ADN que codifica una esfingosina cinasa 2 (SK2) (canina, ratón o humana). Las células se cultivaron en medio esencial mínimo de Dulbecco (DMEM) que contenía

0,25 mg/ml de G418, 10 % de suero bovino fetal (SBF) y 10 ml/l de anfotericina/estreptomicina durante 48 horas, luego se recogieron, se lavaron tres veces en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se lisaron por incubación en tampón de lisis (Tris 20 mM a pH 7,4, 20 % de glicerol, β -mercaptoetanol 1 mM, EDTA 1 mM, ortovanadato de Na 1 mM, β -glicerofosfato 40 mM, NaF 15 mM, 10 mg/ml de leupeptina, 10 mg/ml de inhibidor de tripsina de soja, PMSF 1 mM, 4-desoxiperidoxona 0,5 mM, KCl 200 mM, $MgCl_2$ 10 mM, durante aproximadamente 30 minutos sobre hielo. El lisado se centrifugó a 15.000 rpm durante 18 minutos y el residuo de células se desechó. La fracción soluble se usó en la reacción de esfingosina cinasa. Ejemplos de concentraciones de SPHK2 en los lisados resultantes fueron 8,12 $\mu g/\mu l$ (en una preparación de SPHK2 canina) y 8,47 $\mu g/\mu l$ (en una preparación de SPHK2 humana).

10

[0500] El ensayo de cinasa de SK2 se realizó en una mezcla de reacción de 200 μl que contenía esfingosina 20 μM (control) o compuesto de prueba 20 μM (preparado como una disolución madre 200 μM que contiene 0,1 % de albúmina de suero bovino (BSA) sin ácidos grasos), 38 μl de lisado y ATP 2 μM (recién preparado). Las reacciones de cinasa se incubaron a 37 °C durante 70 minutos, seguido de detección del compuesto fosforilado (control o compuesto de prueba) usando absorbancia de UV a 282 nm. Para analizar adicionalmente el compuesto de prueba de esta reacción, las reacciones de cinasa del compuesto de prueba se mezclaron con un volumen igual de acetonitrilo ácido y se agitaron durante 10 minutos. El precipitado de proteína se centrifugó. El sobrenadante se analizó en HPLC usando una columna C 18 (FIG. 7). El compuesto de prueba parental y fosforilado se cuantificaron usando el cálculo del área bajo la curva (ABC). La FIG. 7 ilustra trazas de HPLC de reacciones del compuesto del Ejemplo 21 con y sin SPHK2 añadida, que demostró que el compuesto se fosforila bajo estas condiciones. Los compuestos de prueba que se fosforilan en este ensayo son compuestos candidatos para su uso como moduladores de S1P.

Ejemplo 342: Ensayo de linfopenia

25

[0501] Medición de linfocitos circulantes: Los compuestos se disolvieron en 30 % de HPCD. Ratones (C57bl/6 macho, 6-10 semanas de edad) se administraron con 0,5 y 5 mg/kg de un compuesto mediante sonda nasogástrica oral. Se incluyó 30 % de HPCD como control negativo.

30 **[0502]** Se recogió sangre del seno retro-orbital 5 y 24 horas después de la administración del fármaco bajo una breve anestesia con isoflurano. Muestras de sangre completa se sometieron a análisis de hematología. Las cifras de linfocitos periféricos se determinaron usando un analizador automatizado (HEMAVET™ 3700). Se usaron tres ratones para evaluar la actividad de depleción de linfocitos de cada compuesto seleccionado.

35 **[0503]** Los compuestos de fórmula (I) indujeron linfopenia completa en tiempos tan cortos como de 3 horas o menos a tan largos como 48 horas o más; por ejemplo, 4 a 36 horas, o 5 a 24 horas. En algunos casos, un compuesto de fórmula indujo linfopenia completa a las 5 horas y linfopenia parcial a las 24 horas. La dosificación requerida para inducir linfopenia puede estar en el intervalo de, por ejemplo, 0,001 mg/kg a 100 mg/kg; o 0,01 mg/kg a 10 mg/kg. La dosificación puede ser 10 mg/kg o menos, tal como 5 mg/kg o menos, 1 mg/kg o menos, o 0,1 mg/kg o menos

40

Ejemplo nº	Linfopenia (CE ₅₀ mg/kg)
6	0,75 mg/kg
7	< 0,5 mg/kg
8	< 0,5 mg/kg
14	> 5 mg/kg
17	0,07 mg/kg
25	> 5 mg/kg
30	0,5-5 mg/kg
47	> 5 mg/kg
49	0,4 mg/kg
65	<0,5 mg/kg
66	<0,5 mg/kg
73	< 0,5 mg/kg
74	< 0,5 mg/kg
76	0,5-5 mg/kg
77	<0,5 mg/kg
78	0,5-5 mg/kg

Ejemplo nº	Linfopenia (CE ₅₀ mg/kg)
79	>5 mg/kg
82	< 0,5 mg/kg
87	0,5-5 mg/kg
89	0,5-5 mg/kg
91	0,5-5 mg/kg
94	0,5-5 mg/kg
97	0,5-5 mg/kg
100	>5 mg/kg
103	>5 mg/kg
105	>5 mg/kg
112	0,5-5 mg/kg
124	>5 mg/kg
128	0,5-5 mg/kg
130	>5 mg/kg
131	<0,5 mg/kg
133	0,5-5 mg/kg
139	< 0,5 mg/kg
146	0,5-5 mg/kg
151	0,5-5 mg/kg
153	<0,5 mg/kg
155	<0,5 mg/kg
160	>5 mg/kg
163	<0,5 mg/kg
167	< 0,5 mg/kg
168	< 0,5 mg/kg
172	0,5-5 mg/kg
173	0,5-5 mg/kg
174	>5 mg/kg
175	0,5-5 mg/kg
176	0,5-5 mg/kg
177	>5 mg/kg
178	<0,5 mg/kg
179	0,5-5 mg/kg
180	0,5-5 mg/kg
181	>5 mg/kg
182	0,5-5 mg/kg
183	0,5-5 mg/kg
184	>5 mg/kg
185	0,5-5 mg/kg
186	0,5-5 mg/kg
187	0,5-5 mg/kg
189	<0,5 mg/kg
191	>5 mg/kg
192	<0,5 mg/kg
194	<0,5 mg/kg
196	<0,5 mg/kg
197	<0,5 mg/kg
198	0,5-5 mg/kg
199	<0,5 mg/kg
200	<0,5 mg/kg
211	0,5-5 mg/kg
215	<0,5 mg/kg
217	<0,5 mg/kg
219	<0,5 mg/kg
221	>5 mg/kg

Ejemplo nº	Linfopenia (CE ₅₀ mg/kg)
223	>5 mg/kg
225	>5 mg/kg
227	0,5-5 mg/kg
229	>5 mg/kg
231	>5 mg/kg
233	>5 mg/kg
236	<0,5 mg/kg
237	<0,5 mg/kg
238	<0,5 mg/kg
240	>5 mg/kg
242	<0,5 mg/kg
245	<0,5 mg/kg
248	<0,5 mg/kg
251	<0,5 mg/kg
259	0,5-5 mg/kg
260	0,5-5 mg/kg
266	<0,5 mg/kg
272	<0,5 mg/kg
275	>5 mg/kg
276	<0,5 mg/kg
299	<0,5 mg/kg
305	<0,5 mg/kg
311	<0,5 mg/kg
319	>5 mg/kg
325	>5 mg/kg
331	>5 mg/kg
334	<0,5 mg/kg
337	<0,5 mg/kg

[0504] Estos resultados demostraron que los compuestos de la invención pueden inducir linfopenia.

Ejemplo 343: Movilización de calcio

5

[0505] Los compuestos que no eran específicos para el receptor de S1P₁ pueden tener actividad para otros subtipos de receptores de S1P, por ejemplo, S1P₂, S1P₃, S1P₄ o S1P₅, y pueden producir efectos secundarios no deseables. Por consiguiente, se probaron compuestos para identificar aquellos que eran específicos para actividad de S1P₁ y tenían poca o ninguna actividad, o son antagonistas de, la actividad de S1P₃. Por consiguiente, los compuestos de prueba se probaron en un ensayo de movilización de calcio para determinar la actividad de agonista en tanto el receptor de S1P₁ humano como de S1P₃ humano, y la actividad de antagonista solo en el receptor de S1P₃ humano. El procedimiento fue esencialmente como se ha descrito (con modificaciones descritas a continuación) en Davis y col. (2005) Journal of Biological Chemistry, vol. 280, pág. 9833-9841, que se incorpora por referencia en su totalidad. Se realizaron ensayos de movilización de calcio en células CHEM recombinantes que expresan S1P₁ o S1P₃ humana comprada de Millipore (Billerica, MA). Para detectar calcio intracelular libre, células S1P₁ o S1P₃ se cargaron con colorante FLIPR Calcium 4 de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). Se obtuvieron imágenes de las células para la movilización de calcio usando un FLIPR^{TETRA} equipado con un cabezal de dispensación de 96 pocillos.

20 **[0506]** Los datos de la FIG. 8 muestran que los compuestos 21 y 61A son agonistas del receptor de S1P₁, con potencias similares a S₁P. Los datos de la FIG. 9 muestran que el compuesto 21 tiene actividad de agonista de S1P₃ parcial micromolar débil, mientras que no se observó actividad para el compuesto 2. S1P fue un agonista de S1P₃ completo en este ensayo. Los datos de la FIG. 10 muestran que los compuestos 21 y 61 A no antagonizan el receptor de S1P₃. Los datos de FIG. 11 muestran que los compuestos 263 y 269 fueron agonistas de S1P₁, no
25 fueron agonistas de S1P₃, pero en su lugar fueron antagonistas de S1P₃.

Ejemplo 344: Depleción de linfocitos de la sangre *in vivo*

[0507] Compuestos útiles para tratar enfermedades relacionadas con S1P₁, tales como ciertas enfermedades

autoinmunitarias, son generalmente capaces de sostener linfopenia, por ejemplo, durante al menos un día, al menos dos días, al menos tres días, o al menos una semana, o más. Para caracterizar adicionalmente la actividad de un compuesto de prueba, un compuesto de prueba de fórmula I o el vehículo se administró por vía oral por sonda nasogástrica a ratas. Se obtuvo sangre de la cola para monitorización hematológica en el día -1 para dar los valores individuales de referencia, y 2, 6, 24, 48 y 72 horas después de la administración del fármaco.

Ejemplo 345: Ensayos de cribado *in vivo*

- [0508]** Medición de linfocitos circulantes: Los compuestos se disolvieron en DMSO y adicionalmente se diluyeron con agua desionizada. Ratones (C57bl/6 macho, 6-10 semanas de edad) se administraron con 20 µg de un compuesto (diluido en 200 µl de agua, 4 % de DMSO) mediante inyección intraperitoneal (IP) bajo anestesia breve con isoflurano. Se incluyeron 200 µl de agua, 4 % de DMSO, y un agonista de S1P conocido como controles negativos.
- [0509]** Se recogió sangre del seno retro-orbital 18 horas después de la administración del fármaco bajo una breve anestesia con isoflurano. Muestras de sangre completa se sometieron a análisis de hematología. Se determinaron cifras de linfocitos periféricos usando un analizador automatizado (HEMAVET™ 3700). Las subpoblaciones de linfocitos de sangre periférica se tiñeron por anticuerpos específicos conjugados con fluorocromo y se analizaron usando un aparato de citometría de flujo activada por fluorescencia (FACSCALIBUR™). Se usaron dos ratones para evaluar la actividad de depleción de linfocitos de cada compuesto cribado. Este ensayo indicó que los compuestos de la invención pueden suprimir el nivel de linfocitos circulantes.

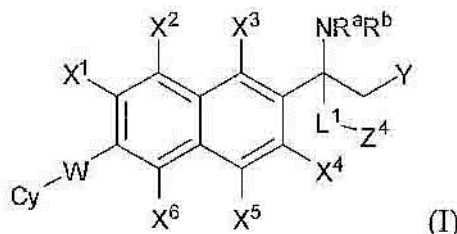
Ejemplo 346: Evaluación del efecto del corazón

- [0510]** Un efecto no deseable informado de un agonista de S1P puede ser, por ejemplo, bradicardia. Se realizaron ensayos para determinar el efecto de los compuestos de prueba sobre la función del corazón. Los efectos de los compuestos sobre la función del corazón se monitorizaron usando el sistema de registro de ECG AnonyMOUSE. Los ECG se registraron en ratones conscientes (C57bl/6 macho, 6-10 semanas de edad) antes y después de la administración del compuesto. 90 µg de compuesto se diluyeron adicionalmente en 200 µl de agua y se inyectó i.p. 15 % de DMSO. Se usaron cuatro ratones para evaluar el efecto de la frecuencia cardíaca de cada compuesto. Se encontró que los compuestos tenían poco o ningún efecto sobre la frecuencia cardíaca a niveles terapéuticos.
- [0511]** Las abreviaturas usadas en el presente documento tienen su significado convencional dentro de las ciencias clínicas, químicas y biológicas. En caso de cualquier incoherencia prevalecerá la presente divulgación, que incluye cualquier definición en su interior.

- [0512]** Se tratan realizaciones ilustrativas de esta divulgación y se ha hecho referencia a posibles variaciones dentro del alcance de la presente divulgación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

en la que:

X^1 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, acilo, aminoacilo, $-NR^fR^g$, $-N(R^f)SO_2R^g$, $-SO_2R^f$, $-SO_2NR^fR^g$, $-CO_2R^f$, trialkilamino, arilo o heteroarilo;

X^2 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, acilo, aminoacilo, $-NR^fR^g$, $-N(R^f)SO_2R^g$, $-SO_2R^f$, $-SO_2NR^fR^g$, $-CO_2R^f$, trialkilamino, arilo o heteroarilo;

X^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, acilo, aminoacilo, $-NR^fR^g$, $-N(R^f)SO_2R^g$, $-SO_2R^f$, $-SO_2NR^fR^g$, $-CO_2R^f$, trialkilamino, arilo o heteroarilo;

X^4 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, acilo, aminoacilo, $-NR^fR^g$, $-N(R^f)SO_2R^g$, $-SO_2R^f$, $-SO_2NR^fR^g$, $-CO_2R^f$, trialkilamino, arilo o heteroarilo;

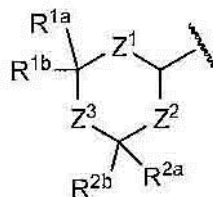
X^5 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, acilo, aminoacilo, $-NR^fR^g$, $-N(R^f)SO_2R^g$, $-SO_2R^f$, $-SO_2NR^fR^g$, $-CO_2R^f$, trialkilamino, arilo o heteroarilo;

X^6 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, acilo, aminoacilo, $-NR^fR^g$, $-N(R^f)SO_2R^g$, $-SO_2R^f$, $-SO_2NR^fR^g$, $-CO_2R^f$, trialkilamino, arilo o heteroarilo;

Y es $-OR^f$, $-(CR^fR^g)OR^f$, $-(CR^fR^g)_2OR^f$, $-O-P(O)(OR^f)OR^g$, $-OC(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-(CR^fR^g)-P(O)(OR^f)OR^g$, $-(C(OH)R^f)-P(O)(OR^f)OR^g$, $-S-P(O)(OR^f)OR^g$, tetrazol, $-SO_2NH^f$, $-SO_3$, $-CONH^f$, $-Si(OH)_2$ o $-B(OH)_2$;

W es $-NR^f$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$ o $-SO_2-$;

Cy tiene la fórmula:



40

en la que

Z^1 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

Z^2 es $-\text{CH}_2-$;

5

Z^3 es un enlace, $-\text{[C(R}^d\text{R}^e)]_Z-$, $-\text{CR}^d=\text{CR}^e-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^f-$;

Z es 1 a 3;

10 cada R^d es, independientemente, H, halógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alqueno, alcoxi, cicloalquilo, $-\text{C(O)NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^f\text{C(O)R}^g$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^g$;

cada R^e es, independientemente, H, halógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alqueno, alcoxi, o cicloalquilo, $-\text{C(O)NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^f\text{C(O)R}^g$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^g$;

15

R^{1a} y R^{1b} son, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitrógeno, ciano, $-\text{NR}^f\text{R}^g$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenalalquilo, heterocicliclalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenalalcoxi, heterocicliclalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilalco, cicloalquenalalco, heterocicliclalco, arilalco, heteroarilalco, tioalquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterociclico, arilo o heteroarilo;

20

o R^{1a} y R^{1b} , cuando se toman conjuntamente, son alqueno $\text{C}_2\text{-C}_5$ opcionalmente terminado con o interrumpido con 1 ó 2 átomos de oxígeno, o alquenal $\text{C}_2\text{-C}_5$ opcionalmente terminado con o interrumpido con 1 ó 2 átomos de oxígeno;

25

R^{2a} y R^{2b} son, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitrógeno, ciano, $-\text{NR}^f\text{R}^g$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenalalquilo, heterocicliclalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenalalcoxi, heterocicliclalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilalco, cicloalquenalalco, heterocicliclalco, arilalco, heteroarilalco, tioalquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterociclico, arilo o heteroarilo;

30

o R^{1a} y R^{2a} , cuando se toman conjuntamente, son alqueno $\text{C}_1\text{-C}_5$ opcionalmente terminado con o interrumpido con 1 ó 2 átomos de oxígeno, o alquenal $\text{C}_2\text{-C}_5$ opcionalmente terminado con o interrumpido con 1 ó 2 átomos de oxígeno;

35

en la que R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} y R^{2b} están cada uno, independientemente, sustituidos con 0-5 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, nitrógeno, ciano, $-\text{NR}^f\text{R}^g$ o $-\text{CO}_2\text{R}^f$;

L^1 es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHF}-$ o $-\text{CF}_2-$;

40

Z^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino o $-\text{OR}^f$;

o Z^4 es $-\text{CH}_2-$ unido al átomo de carbono al que Y está unido;

45 o L^1 , Z^4 , Y, y los átomos a los que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 4-7 miembros o un grupo heterociclico de 4-7 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O y N;

R^a es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heterociclico; en el que cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -CHO, $-\text{CF}_3$, -OH, $-\text{NO}_2$, alquilo, $-\text{OCF}_3$, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalqueno, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo y dialquilaminosulfonilo;

50

R^b es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heterociclico; en el que cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -CHO, $-\text{CF}_3$, -OH, $-\text{NO}_2$, alquilo, $-\text{OCF}_3$, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalqueno, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo y dialquilaminosulfonilo;

55

o R^b y Z^4 se toman juntos para formar $-C(O)O-$ o $=C(R^f)O-$;

R^c es alquilo, arilo, trifluorometilo, metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo o p-tolilsulfonilo;

5 cada R^f es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en el que cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OH$, $-NO_2$, alquilo, $-OCF_3$, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalqueno, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo y dialquilaminosulfonilo;

10

cada R^g es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en el que cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OH$, $-NO_2$, alquilo, $-OCF_3$, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalqueno, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo y dialquilaminosulfonilo;

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que W es $-O-$.

20

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que Y es $-OR^f$, $-OH$ o $-O-P(O)(OR^f)OR^g$.

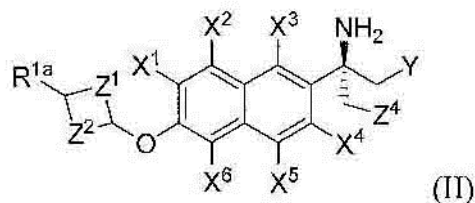
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que X^6 es H , halógeno, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo.

25

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^{1b} es flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, 1,1-difluoroetilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, 1,1-dimetilpropilo, neopentilo, ciclopentilo, n-hexilo, ciclohexilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, t-butoxi, n-pentilo, i-pentilo, 1,1-dimetilpropoxi, neopentilo, ciclopentilo, n-hexilo o ciclohexilo.

30

6. Un compuesto de fórmula (II):



35

en la que

X^1 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitrilo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, acilo, aminoacilo, $-NR^fR^g$, $-N(R^f)SO_2R^g$, $-SO_2R^f$, $-SO_2NR^fR^g$, $-CO_2R^f$, triquilamino, arilo o heteroarilo;

40

X^2 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitrilo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, acilo, aminoacilo, $-NR^fR^g$, $-N(R^f)SO_2R^g$, $-SO_2R^f$, $-SO_2NR^fR^g$, $-CO_2R^f$, triquilamino, arilo o heteroarilo;

45

X^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitrilo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, acilo, aminoacilo, $-NR^fR^g$, $-N(R^f)SO_2R^g$, $-SO_2R^f$, $-SO_2NR^fR^g$, $-CO_2R^f$, triquilamino, arilo o heteroarilo;

50

X^4 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitrilo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi,

cicloalcoxi, halocicloalcoxi, acilo, aminoacilo, $-NR^fR^g$, $-N(R^f)SO_2R^g$, $-SO_2R^f$, $-SO_2NR^fR^g$, $-CO_2R^f$, trialquilamino, arilo o heteroarilo;

X^5 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, acilo, aminoacilo, $-NR^fR^g$, $-N(R^f)SO_2R^g$, $-SO_2R^f$, $-SO_2NR^fR^g$, $-CO_2R^f$, trialquilamino, arilo o heteroarilo;

X^6 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, acilo, aminoacilo, $-NR^fR^g$, $-N(R^f)SO_2R^g$, $-SO_2R^f$, $-SO_2NR^fR^g$, $-CO_2R^f$, trialquilamino, arilo o heteroarilo;

Y es $-OR^f$, $-(CR^fR^g)OR^f$, $-(CR^fR^g)_2OR^f$, $-O-P(O)(OR^f)OR^g$, $-OC(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-(CR^fR^g)-P(O)(OR^f)OR^g$, $-(C(OH)R^f)-P(O)(OR^f)OR^g$, $-S-P(O)(OR^f)OR^g$, tetrazol, $-SO_2NH^f$, $-SO_3$, $-CONH^f$, $-Si(OH)_2$ o $-B(OH)_2$;

Z^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino o $-OR^f$;

o Z^4 es $-CH_2-$ unido al átomo de carbono al que Y está unido;

o Z^4 , Y, y los átomos a los que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 4-7 miembros o un grupo heterociclo de 4-7 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O y N;

R^c es alquilo, arilo, trifluorometilo, metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo o p-tolilsulfonilo;

cada R^f es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heterociclo; en el que cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OH$, $-NO_2$, alquilo, $-OCF_3$, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalqueno, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo y dialquilaminosulfonilo;

cada R^g es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heterociclo; en el que cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OH$, $-NO_2$, alquilo, $-OCF_3$, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalqueno, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo y dialquilaminosulfonilo;

R^{1a} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, $-NR^fR^g$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenalalquilo, heterociclalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenalalcoxi, heterociclalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquenalalcoxi, heterociclalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquenalalcoxi, heterociclalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, tioalquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterociclo, arilo o heteroarilo;

Z^1 es $-(CH_2)_x$;

Z^2 es $-(CH_2)_y$; y

cada uno de x e y es independientemente 1 a 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que Y es $-OR^f$, $-OH$ o $-O-P(O)(OR^f)OR^g$.

8. El compuesto de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en el que X^6 es H, halógeno, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en el que R^{1a} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, arilalcoxi o arilo.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 6-9, en el que Y es $-OH$ o $-OP(O)(OH)_2$; Z^4 es H o $-OH$; X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 son cada uno H; y X^6 es H, halógeno, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo.

11. Un compuesto según las reivindicaciones 1-10 seleccionado del grupo que consiste en:

(R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propano-1-ol;
5 butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propano-1,3-diol; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propano-1-ol; ácido (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propano-1-fosfórico; dihidrogenofosfato de (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propilo; dihidrogenofosfato de (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propilo; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-(4-pentan-3-iloxi)fenil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-(4-isopropoxifenil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-(4-metoxifenil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-fenilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-fenilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(*trans*-4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(4-pentilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(4-propilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-metilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(4,4-dimetilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propano-1-ol; 2-amino-2-[6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propano-1,3-diol; 2-amino-2-[6-(*cis*-4-butilciclohexiloxi)-5-yodo-naftalen-2-il]-propano-1,3-diol; 2-amino-2-[6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propano-1,3-diol; 2-amino-2-[6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-yodo-naftalen-2-il]-propano-1,3-diol; 2-amino-2-(6-*trans*-[3-(benciloximetil)ciclobutiloxi])naftalen-2-il)propano-1,3-diol; 2-amino-2-(6-*cis*-[3-(benciloximetil)ciclobutiloxi])naftalen-2-il)propano-1,3-diol; 2-amino-2-[6-(3-*trans*-benciloximetilciclobutiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)]propano-1,3-diol; 2-amino-2-[6-(3-*cis*-benciloximetilciclobutiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)]propano-1,3-diol; (R)-2-amino-2-[6-(3-*trans*-benciloximetilciclobutiloxi)naftalen-2-il)]propano-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(3-*cis*-benciloximetilciclobutiloxi)naftalen-2-il)]propano-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(4-*trans*-*terc*-pentilciclohexiloxi)naftalen-2-il]propano-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(4-*cis*-*terc*-pentilciclohexiloxi)naftalen-2-il]propano-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(3-*cis*-benciloximetilciclobutiloxi)-5-trifluorometilnaftalen-2-il)]propano-1-ol; dihidrogenofosfato de 2-amino-2-[6-(3-*cis*-benciloximetilciclobutiloxi)naftalen-2-il]-3-hidroxi-propilo; (R)-2-amino-2-[6-(*trans*-4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexiloxi)naftalen-2-il]-propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-metoxinaftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometilnaftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-butil-ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-tlfluorometilciclohexiloxi)-5-fluoronaftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(decahidro-naftalen-2-iloxi)-naftalen-2-il]-propano-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(biciclohexil-4-iloxi)-naftalen-2-il]-propano-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(4-isopropil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propano-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propano-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(4-sec-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propano-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(*cis*-4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propano-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(*trans*-4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propano-1-ol; éster mono-{(R)-2-amino-2-[6-(4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propílico} de ácido fosfórico; 2-Amino-2-[5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propano-1,3-diol; (R)-2-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-2-metilamino-propano-1-ol; éster mono-{(R)-2-amino-2-[6-[4-(1,1-dimetilpropil)-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propílico} de ácido fosfórico; éster mono-{(R)-2-amino-2-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propílico} de ácido fosfórico; (S)-2-amino-2-[6-(4-*trans*-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propano-1-ol; (S)-2-amino-2-[6-(4-*cis*-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propano-1-ol; (R)-2-(6-hidroxí-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-oná; (R)-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-oná; 3-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)oxetan-3-amina; 3-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)oxetan-3-amina; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-ciclohexilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-ciclohexilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propano-1-ol; dihidrogenofosfato de (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-ciclohexilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propilo; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-isopropilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-isopropilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propano-1-ol; dihidrogenofosfato de (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propilo; ácido 4-amino-4-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)pentanoico; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-ciclopropilnaftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-metilnaftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-vinilnaftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)naftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)naftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(pirimidin-5-il)naftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(4-etoxifenil)naftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-fenilnaftalen-2-il)propano-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(4-(trifluorometil)naftalen-2-il)propano-1-ol;

butilciclohexiloxi)-5-(3-clorofenil)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(4-clorofenil)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-cloronaftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(5-bromo-6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5,7,8-tricloronaftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-fluoronaftalen-2-il)propan-1-ol; dihidrogenofosfato de (+)2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-3-hidroxipropilo; dihidrogenofosfato de (-)2-amino-2-(6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-3-hidroxipropilo; (R)-2-amino-2-[6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol; éster mono-{(R)-2-amino-2-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propílico} de ácido fosfórico; (R)-2-amino-2-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol; éster mono-{(R)-2-amino-2-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propílico} de ácido fosfórico; (R)-2-amino-2-[6-(4-pentil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(*cis*-4-pentil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol; (R)-2-amino-2-[6-(*trans*-4-pentil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol; 2-[6-(*trans*-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propan-1-ol; 2-amino-2-[6-(*trans*-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propan-1-ol; ácido 4-amino-4-[6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico; ácido 4-amino-4-[6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico; ácido 4-amino-4-[5-trifluorometil-6-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico; ácido 4-amino-4-[5-trifluorometil-6-(*cis*-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-pentanoico; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-(1,1-difluoropropil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-(1,1-difluorobutil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-(1,1-difluoropropil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-(1,1-difluorobutil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*trans*-4-(1,1-difluoropropil)ciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol; (R)-2-amino-2-(6-(*cis*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-1-ol; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11.

13. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección patológica o un síntoma de la misma en un mamífero, en el que la afección patológica es dolor neuropático o una enfermedad autoinmunitaria.

14. El uso de la reivindicación 13, en el que el tratamiento comprende además administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un fármaco seleccionado del grupo que consiste en: corticosteroides, broncodilatadores, antiasmáticos, antiinflamatorios, antirreumáticos, inmunosupresores, antimetabolitos, inmunomoduladores, antipsoriásicos y antidiabéticos.

15. El uso de la reivindicación 13 o la reivindicación 14, en el que la enfermedad autoinmunitaria es uveítis, diabetes tipo I, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino, lupus, asma, psoriasis o esclerosis múltiple.

16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso en un procedimiento de tratamiento de una afección patológica o un síntoma de la misma en un mamífero, en la que la afección patológica es dolor neuropático o una enfermedad autoinmunitaria.

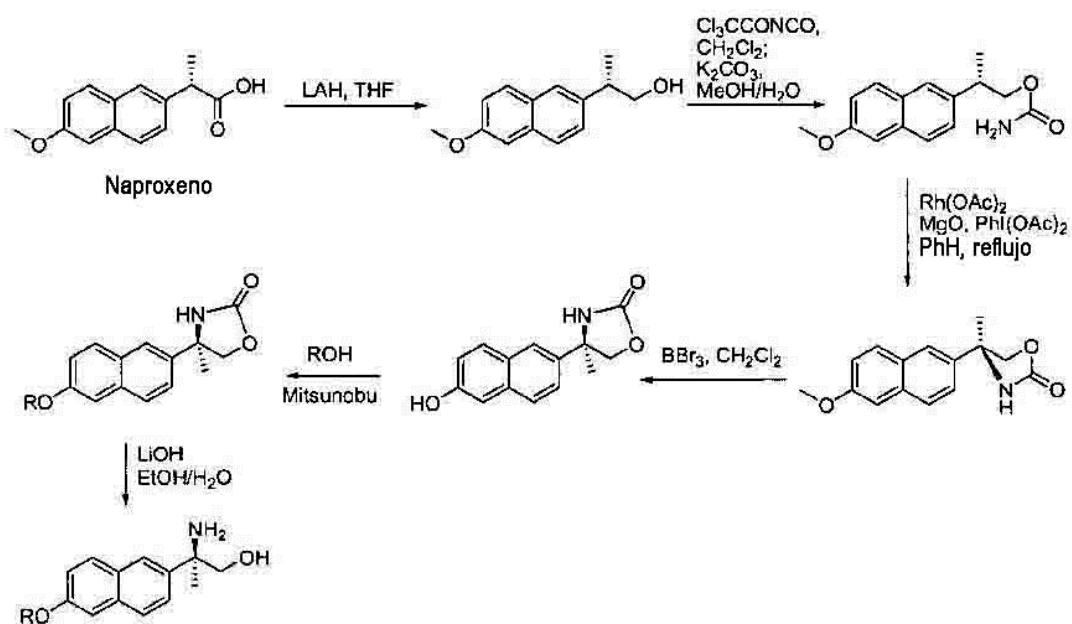


FIG. 1

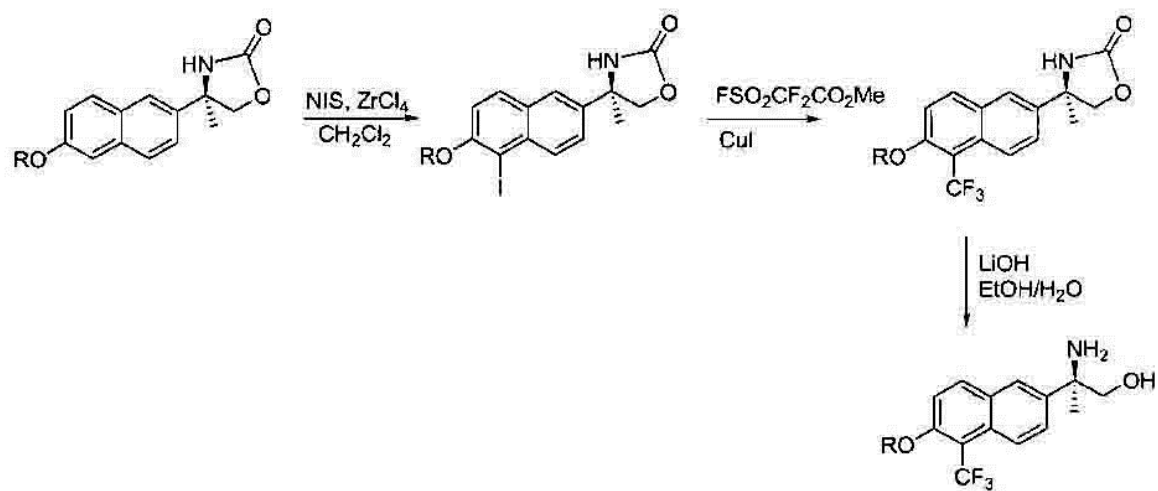


FIG. 2

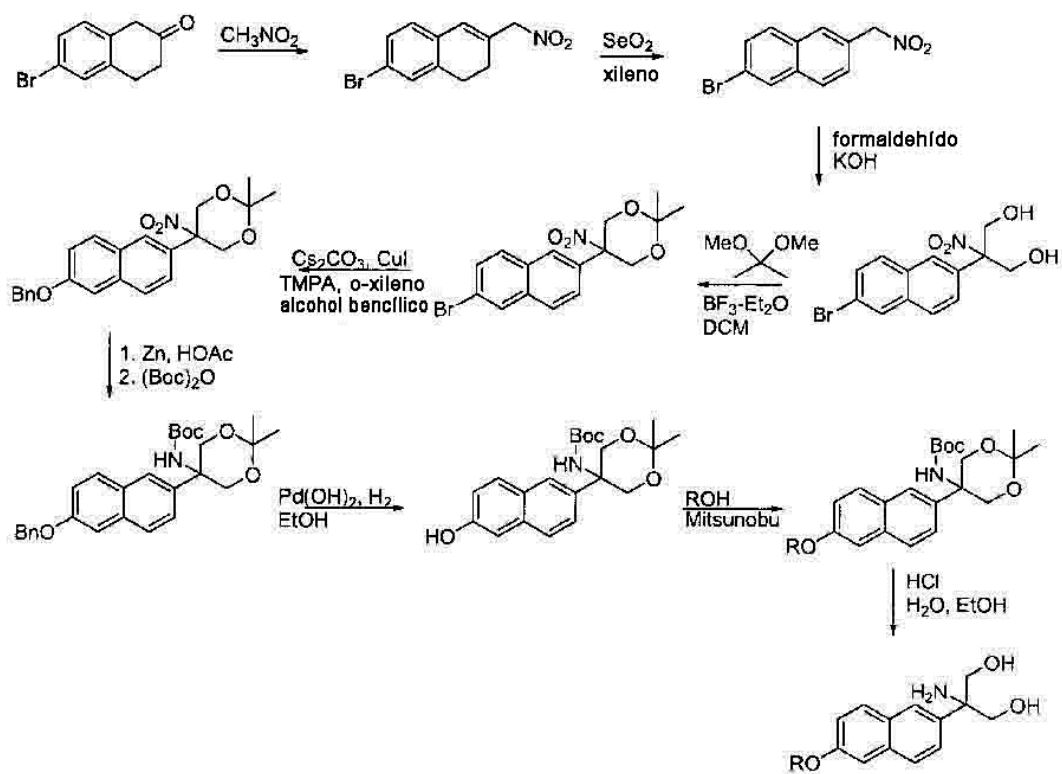


FIG. 3

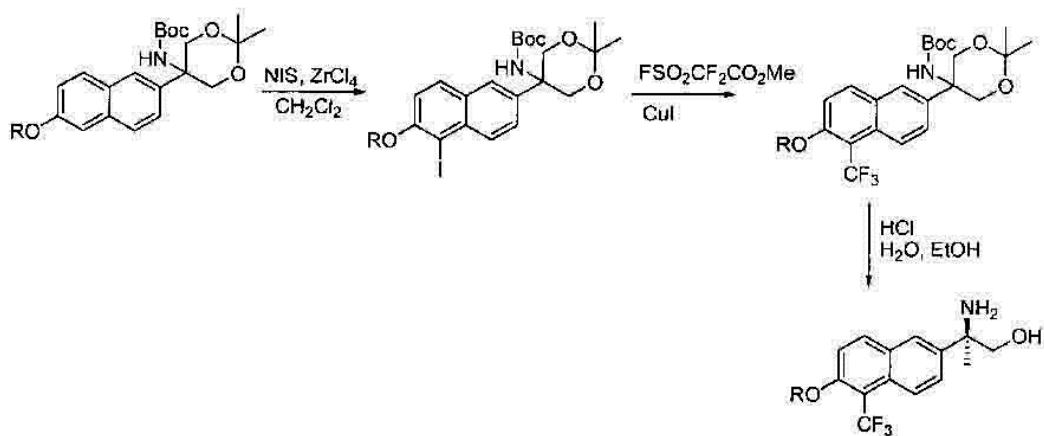


FIG. 4

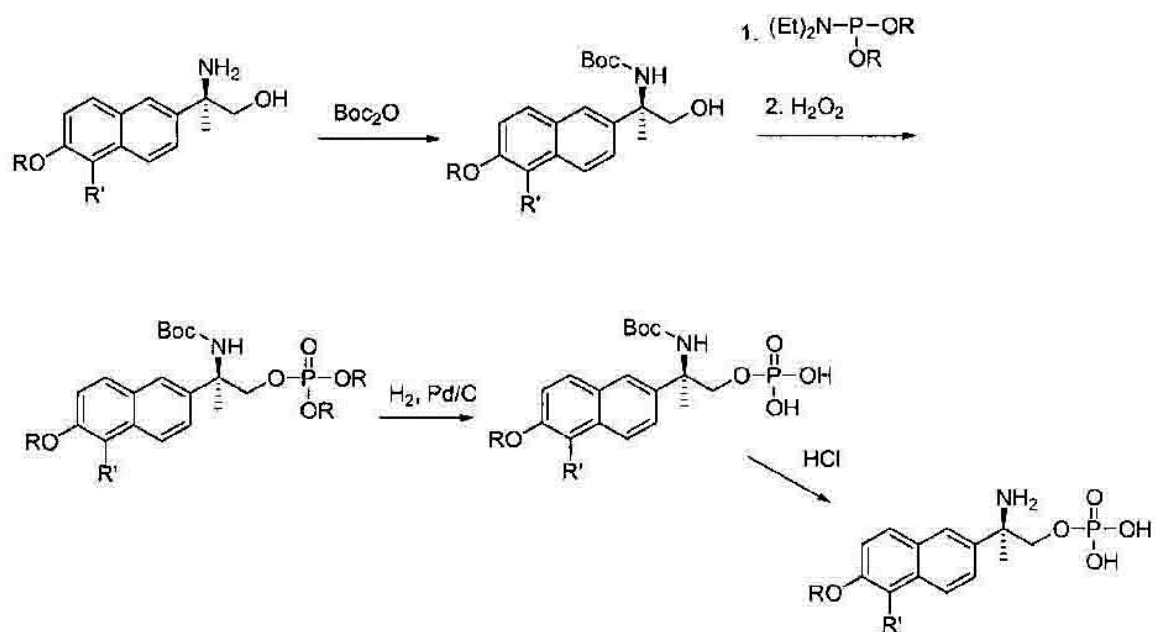


FIG. 5

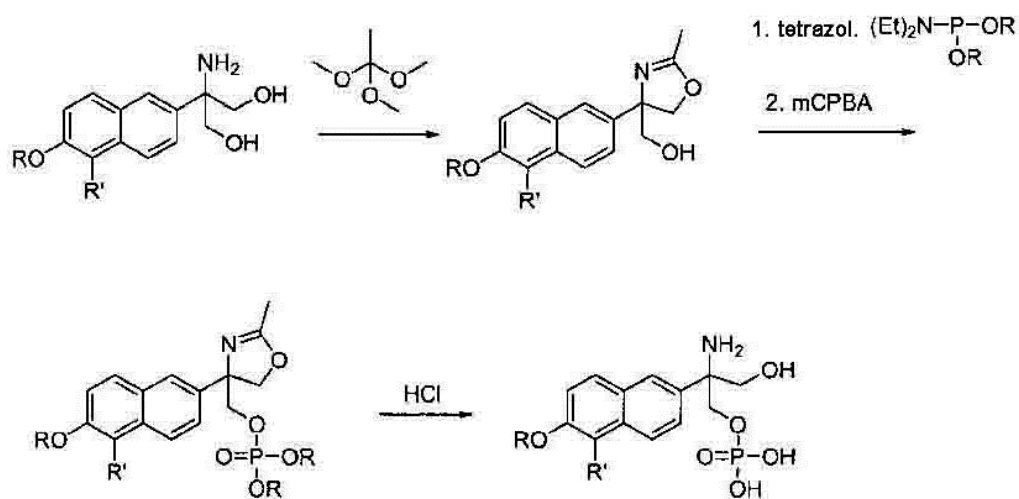


FIG. 6

Fosforilación por SPHK2 humana

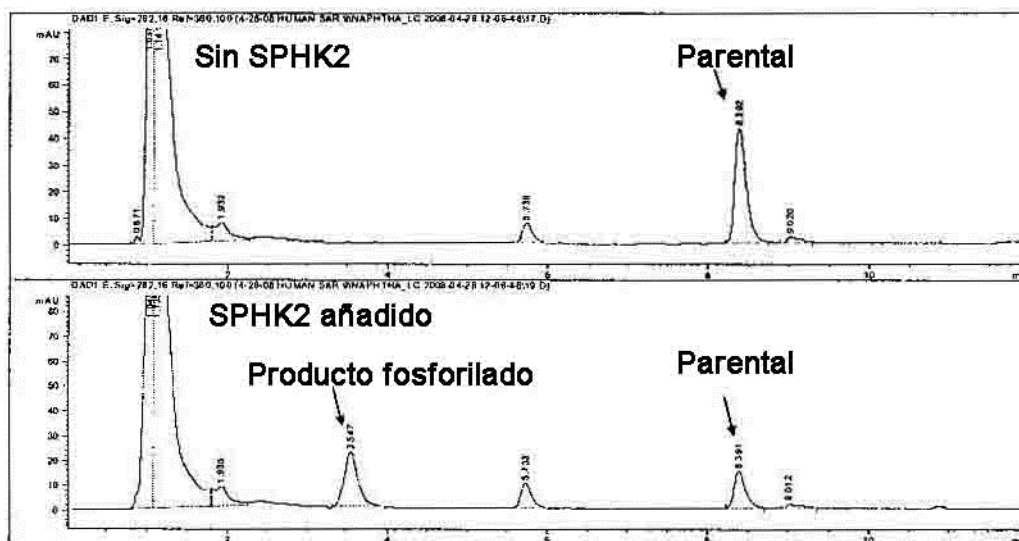
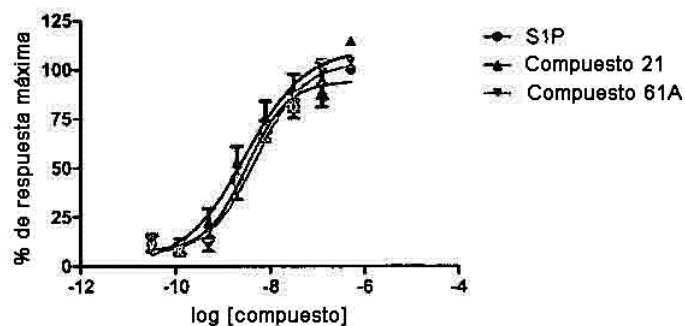


FIG. 7

Ensayo de agonista de receptores de S1P1 de movilización de Ca^{2+}

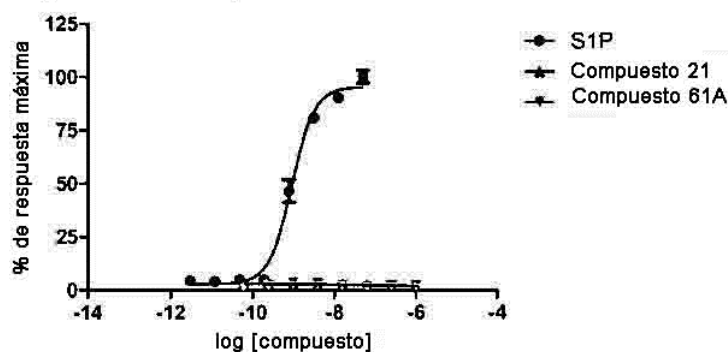


	CE50
S1P	3.190e-009
Compuesto 1	2.905e-009
Compuesto 2	5.001e-009

Compuestos 21 y 61A. Agonistas de receptores de S1P1 con potencias similares a tanto S1P

FIG. 8

Ensayo de agonista de receptores de S1P3 de movilización de Ca^{2+}

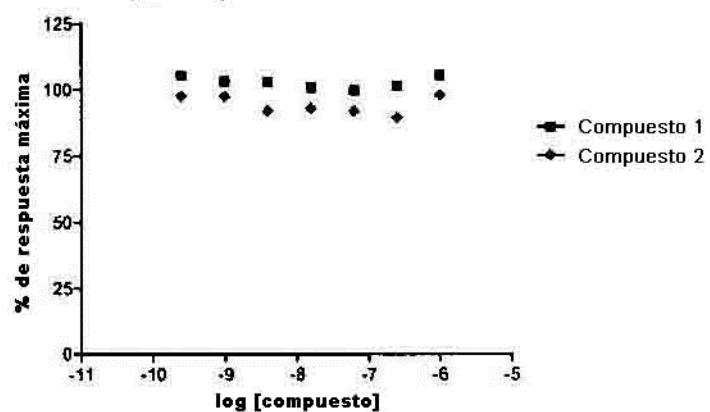


	CE50
S1P	9.176e-010
Compuesto 21	433e-006

Compuestos 21. Débil actividad de agonistas parciales de receptores de S1P3 micromolares mientras que no se observó actividad con el compuesto 2. S1P fue un agonista de S1P3 completo en este ensayo.

FIG. 9

**Ensayo de agonista de receptores de S1P3 de movilización de Ca^{2+}
Compuesto preincubado con células**



Los compuestos 1 y 2 no antagonizan la acción de S1P sobre el receptor de S1P3 cuando el compuesto se preincuba con células antes de la adición de S1P.

FIG. 10

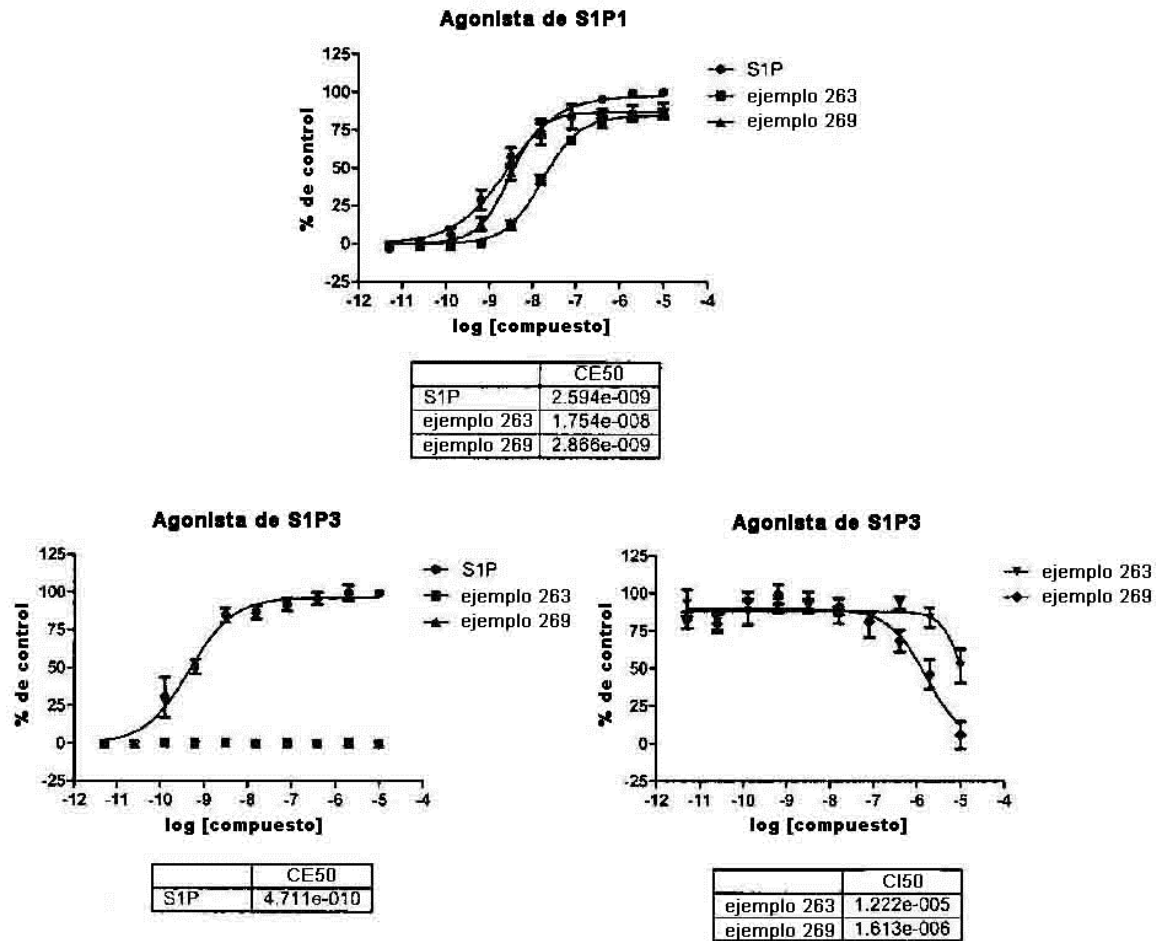


FIG. 11