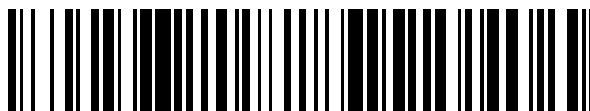


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 504 090**

51 Int. Cl.:

C07D 205/04 (2006.01)

C07D 207/16 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07C 229/16 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2011 E 11701825 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2531487**

54 Título: **Compuestos de aril bencilamina**

30 Prioridad:

02.02.2010 US 300607 P

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

08.10.2014

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**ANGST, DANIELA;
BOLLBUCK, BIRGIT;
JANSER, PHILIPP;
QUANCARD, JEAN y
STIEFL, NIKOLAUS JOHANNES**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 504 090 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).

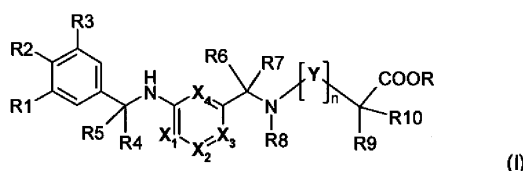
DESCRIPCIÓN

Compuestos de aril bencilamina

5 La presente invención se refiere a compuestos de aril bencilamina sustituida, a procesos para su producción, a su uso como productos farmacéuticos, y a composiciones farmacéuticas que los comprenden. Los compuestos de la fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, para prevenir o tratar las enfermedades o los trastornos que sean mediados por las interacciones de los linfocitos, o, por ejemplo, como moduladores del receptor de la S1 P, por ejemplo, como antagonistas del receptor de la S1P1, y por consiguiente, son útiles para la terapia susceptible a los mismos.

10 El documento EP 1661881 describe moduladores del receptor de la esfingosina S1P que transportan beta-alaninas y ácidos azetidín-3-carboxílicos, que son sustituidos en N por un fenilalquilo o un grupo naftilalquilo, y en donde dicho fenilo o naftilo está sustituido adicionalmente por un grupo fenilalcoxi. Los compuestos de la presente invención se diferencian de los del documento EP 1.661.881 en que el grupo N-fenilalquilo está sustituido por un grupo bencilamino en lugar de un grupo fenilalcoxi. Esta modificación estructural no había sido sugerida en el documento EP 1.661.881.

15 De forma más particular, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo:



en donde,

R1 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;

20 R2 es halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;

o R1 y R2, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo arilo con 6 a 10 átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados a partir de ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, halógeno;

25 R3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;

R4 es hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;

R5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

30 R6 y R7 se seleccionan independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros;

R8 y R9 se seleccionan independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o pueden formar, junto con los átomos con los que están unidos, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido una o más veces por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino;

35 n = 1, 2, 3 o 4;

R10 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino, hidroxilo, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

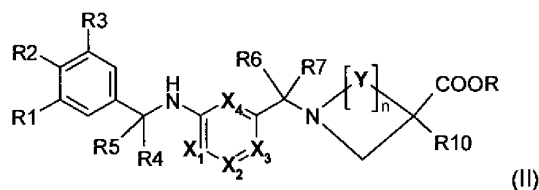
40 R se selecciona a partir de H; fenilo que está opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno o hidroxilo; y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno o hidroxilo,

X₁, X₂, X₃ y X₄, se seleccionan cada uno independientemente a partir de N o CR11,

R11 en cada caso se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, ciano, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno; o -SO₂ - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; e

- 5 Y representa independientemente en cada caso que se presente, CR12R13, en donde R12 y R13 se seleccionan independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) o una sal del mismo:



en donde,

- 10 R1 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;
- R2 es halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;
- 15 o R1 y R2, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo arilo con 6 a 10 átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados a partir de ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, y halógeno;
- R3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;
- R4 es hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;
- 20 R5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- R6 y R7 se seleccionan independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o pueden formar, junto con el átomo de carbono con el que están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros;
- n = 1, 2, 3 o 4;
- R10 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino, hidroxilo, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;
- 25 R se selecciona a partir de H; fenilo que está opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno o hidroxilo; y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, o fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno o hidroxilo;
- X₁, X₂, X₃ y X₄, se seleccionan cada uno independientemente a partir de N o CR11,
- 30 R11 en cada caso se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, ciano, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno; o -SO₂ - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; e
- Y representa independientemente en cada caso que se presente, CR12R13, en donde R12 y R13 se seleccionan independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno.
- 35 Con respecto a un compuesto de la fórmula (I) y/o de la fórmula (II), hasta el grado en que los sustituyentes puedan estar presentes en una fórmula correspondiente, los siguientes significados representan modalidades adicionales de

la invención de una manera independiente, colectiva, o en cualquier combinación o en cualquier subcombinación de las mismas:

1. R1 es H o metilo;
2. R2 es cloro;
- 5 3. R1 y R3 son ambos metilo;
4. R3 es metilo;
5. R4 es metilo, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, o R4 es en particular trifluorometilo;
6. R5 es H;
- 10 7. R6 es H;
8. R7 es H;
9. R8 es H o metilo; en particular H;
10. R8 y R9 forman, junto con los átomos con los que están unidos, un anillo heterocíclico de 5 miembros;
11. R10 es H, metilo, o etilo;
- 15 12. R10 es hidrógeno;
13. R11 es H;
14. R11 es metilo;
15. R11 es cloro o ciano;
16. R12 es H;
- 20 17. R13 es H;
18. X₃ y X₄, son cada uno CR11, y R11 representa metilo;
19. X₃ representa N;
20. Y representa CH₂;
21. R es H;
- 25 22. n representa 1 o 2, en especial 2;
23. X₃ es CR11, y R11 representa metilo;
24. R2 es cloro, y R3 es metilo;
25. R2 es cloro, R3 es metilo, y R4 es trifluorometilo;
26. X₁ representa N;
- 30 27. X₁, X₂, X₃ y X₄, son cada uno independientemente CR11;
28. R1 y R2, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo arilo con 6 a 10 átomos de carbono, en especial fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4

sustituyentes seleccionados a partir de ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, y halógeno.

5 En otra modalidad, la invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o con la fórmula (II), o una sal de los mismos, en donde R1 y R representan hidrógeno, en donde las otras variables son como se definen más arriba.

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o con la fórmula (II), o una sal de los mismos, en donde n es 2, y en donde las otras variables son como se definen más arriba.

10 En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o con la fórmula (II), o una sal de los mismos, en donde cualquiera de X₃ y X₄ son cada uno CR11, y en donde R11 representa metilo, en donde las otras variables son como se definen más arriba.

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o con la fórmula (II), o una sal de los mismos, en donde X₃ es CR11, y en donde R11 representa metilo, en donde las otras variables son como se definen más arriba.

15 En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o con la fórmula (II), o una sal de los mismos, en donde R4 es trifluorometilo, y R5 es hidrógeno, en donde las otras variables son como se definen más arriba.

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o con la fórmula (II), o una sal de los mismos, en donde R2 es cloro, R3 es metilo, R4 es trifluorometilo, y R es hidrógeno, en donde las otras variables son como se definen más arriba.

20 En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o con la fórmula (II), o una sal de los mismos, en donde X₁, X₂, X₃ y X₄, son cada uno independientemente CR11, R11 es hidrógeno, R2 es cloro, R3 es metilo, R4 es trifluorometilo, y R es hidrógeno, en donde las otras variables son como se definen más arriba.

25 En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o con la fórmula (II), o una sal de los mismos, en donde X₁, X₂, X₃ y X₄, son cada uno independientemente CR11, R11 es hidrógeno, R2 es cloro, R3 es metilo, R4 es trifluorometilo, R es hidrógeno, y n = 2, y en donde las otras variables son como se definen más arriba.

30 En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o con la fórmula (II), o una sal de los mismos, en donde X₁, X₂, X₃ y X₄, son cada uno independientemente CR11, R11 es hidrógeno, R2 es cloro, R3 es metilo, R4 es trifluorometilo, R es hidrógeno, n = 2, R6 es hidrógeno, R7 es hidrógeno, y en donde las otras variables son como se definen más arriba.

En otra modalidad, los compuestos individuales de acuerdo con la invención, son aquéllos descritos en la sección de Ejemplos que se encuentra más adelante.

35 En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los compuestos de acuerdo con los ejemplos de trabajo 1 a 87, como se describen en la sección experimental, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los compuestos de acuerdo con los ejemplos de trabajo 1 a 87, como se describen en la sección experimental, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como un racemato o como una mezcla diaestereomérica, según corresponda, en cada caso.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), el cual se selecciona a partir de:

40 ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-etilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido 1-{5-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-4-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

- ácido 1-(1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-fenil}-etil)-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-3-metil-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-5-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- 5 ácido 1-(1-{5-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-fenil}-etil)-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido (S)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-(1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-fenil}-propil)-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- 10 ácido (R)-1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-5-metil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-3-etil-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-metil-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- 15 ácido 1-{3-[(R)-1-(5-cloro-naftalen-2-il)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-fluoro-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- 20 ácido (R)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-fluoro-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-4-fluoro-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-4-fluoro-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-3-metil-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{2-cloro-5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- 25 ácido (R)-1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2,6-dimetil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2,6-dimetil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2,6-dimetil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2,6-dimetil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-etil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- 30 ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

- ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-etil-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico,
- ácido 1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- 5 ácido 3-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2,6-dimetil-bencilamino}-propiónico,
- ácido 1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-etilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico,
- 10 ácido 3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencilamino}-propiónico,
- ácido (R)-1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-etilamino]-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico,
- ácido 3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-etilamino]-2-metil-bencilamino}-propiónico,
- ácido 3-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencilamino}-propiónico,
- ácido (R)-3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencilamino}-2-metil-propiónico,
- 15 ácido 3-{5-[(S)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencilamino}-propiónico,
- ácido 3-{2-cloro-5-[(S)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencilamino}-propiónico,
- ácido 3-{2-cloro-5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencilamino}-propiónico,
- ácido 3-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencilamino}-propiónico,
- ácido 1-{2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-5-fluoro-piridin-4-il-metil}-azetidín-3-carboxílico,
- 20 ácido (R)-1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-il-metil}-pirrolidin-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-piridin-3-il-metil}-pirrolidin-3-carboxílico,
- ácido 1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-il-metil}-3-metil-pirrolidin-3-carboxílico,
- ácido 3-{(5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-il-metil)-amino}-propiónico,
- ácido (R)-1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-piridin-4-il-metil}-pirrolidin-3-carboxílico,
- 25 ácido (R)-1-{2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-5-metil-piridin-4-il-metil}-pirrolidin-3-carboxílico,
- ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-metil-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2-metil-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- 30 ácido 1-{2-cloro-5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencil}-3-metil-azetidín-S-carboxílico,

- ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencil}-3-metil-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etil-amino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-trifluoro-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- 5 ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-fluoro-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{2-cloro-5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 3-((S)-1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-fenil}-etilamino)-propiónico,
- ácido 1-{6-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridín-2-ilmetil}-azetidín-3-carboxílico,
- 10 ácido 1-{2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridín-4-ilmetil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(R)-(4-cloro-3-metil-fenil)-ciclobutil-metil]-amino}-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(S)-(4-cloro-3-metil-fenil)-ciclobutil-metil]-amino}-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{4-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridín-2-ilmetil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridín-4-ilmetil}-azetidín-3-carboxílico,
- 15 ácido 3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencilamino}-2,2-dimetil-propiónico,
- ácido (S)-3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencilamino}-2-metil-propiónico,
- ácido 3-((S)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-metilamino)-propiónico,
- ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencil}-3-metil-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{5-cloro-2-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-piridín-4-ilmetil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- 20 ácido 3-((5-cloro-2-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-piridín-4-ilmetil)-amino)-propiónico,
- ácido 1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridín-4-ilmetil}-3-metil-pirrolidín-3-carboxílico (un solo estereoisómero A), y
- ácido 1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridín-4-ilmetil}-3-metil-pirrolidín-3-carboxílico (un solo estereoisómero B).
- 25 Como se utiliza en la presente invención, "alquilo" puede ser una fracción de hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, alquilo se refiere a las fracciones de hidrocarburo que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Alquilo de 1 a 6 átomos de carbono representa, por ejemplo: metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, butilo terciario, 2,2-dimetil-propilo, n-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo, iso-hexilo, y similares.
- 30 Como se utiliza en la presente invención, "cicloalquilo" representa un hidrocarburo cíclico que contiene de 3 a 12 átomos en el anillo, de preferencia de 3 a 6 átomos en el anillo. Cicloalquilo representa, por ejemplo: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. Un cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, acilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-C(O)-O-, aril-O-, heteroaril-O-, amino, tiol, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-S-, aril-S-, nitro, ciano, carboxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-O-C(O)-, carbamoilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-S(O)-, sulfonilo, sulfonamido, o fenilo.
- 35

5 Como se utiliza en la presente invención, acilo es un radical R_dCO , en donde R_d es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquiloxi de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, feniloxi, bencilo o benciloxi; en particular acilo es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-CO, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-CO, benciloxi-CO o bencil-CO; en especial acilo es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-CO o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-CO, en particular alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-CO, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-CO, t-butoxicarbonilo o acetilo (CH_3CO).

10 Como se utiliza en la presente invención, el término "alcoxi" se refiere a alquil-O-, en donde alquil es como se define aquí más arriba. Un grupo alcoxi puede ser ramificado o no ramificado. Alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono representa, por ejemplo: metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi, isobutoxi o butoxi terciario. Alcoxi incluye cicloalquiloxi de 3 a 6 átomos de carbono, y cicloalquil de 3 a 6 átomos de carbono - alquiloxi de 1 a 6 átomos de carbono.

Halo o halógeno representa cloro, flúor, bromo o yodo. De preferencia halo o halógeno representa cloro o flúor.

15 Alquilo, como se define en la presente invención, puede estar sustituido por uno o más grupos halo, como se define en la presente invención, y también puede ser denominado como haloalquilo. De preferencia el haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo, incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Alquilo es, por ejemplo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halo es, por ejemplo, flúor y/o cloro. Los ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, y dicloropropilo.

20 Alcoxi, como se define en la presente invención, puede estar sustituido por uno o más grupos halo, como se definen en la presente invención. Alcoxi sustituido por halo puede ser monohaloalcoxi, dihaloalcoxi, trihaloalcoxi o polihaloalcoxi. Un monohaloalcoxi puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alcoxi. Los grupos dihaloalcoxi y polihaloalcoxi pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno, o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alcoxi. Alcoxi es, por ejemplo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno es, por ejemplo, flúor y/o cloro. Los ejemplos no limitantes de haloalcoxi incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, pentafluoroetoxi, heptafluoropropoxi, difluoroclorometoxi, diclorofluorometoxi, difluoroetoxi, difluoropropoxi, dicloroetoxi, y dicloropropoxi.

30 El término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 5 a 20 átomos de carbono en la porción del anillo. Típicamente, el arilo es arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, también monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono.

35 Adicionalmente, el término "arilo", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un sustituyente aromático, el cual puede ser un solo anillo aromático, o múltiples anillos aromáticos que se fusionan entre si. El término "arilo" se refiere además a un anillo aromático como se define en la presente invención, sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de los grupos que consisten en hidroxilo, tiol, ciano, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, tialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueniloxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquiniloxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, trifluorometilo, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, carboxilo, alcoxycarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, dialquil aminocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonil de 1 a 4 átomos de carbono-(alquil de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, carbamoilo, sulfonilo, sulfamoilo, alquil sulfamoilo, alquilaminosulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono.

45 Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes, tales como hidroxilo, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo, alquenilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, carboxilo, alcoxycarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, carbamoilo, sulfonilo, sulfamoilo, alquil sulfamoilo, alquil aminosulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono.

50 Ejemplos no limitantes adicionales incluyen fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes seleccionados a partir de ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y halógeno.

55 Como se utiliza en la presente invención, el término "heterociclilo" o heterociclo" o "anillo heterocíclico", se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático saturado o insaturado, por ejemplo, el cual es un sistema de anillos monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros, o tricíclico de 10, 11,12, 13, 14 o 15

miembros, y contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de O, S y N, en donde los átomos de N y S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación. El grupo heterocíclico puede estar unido en un heteroátomo o a un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o unidos por puentes, así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofurano (THF),
 5 dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, y similares.

El término "heterociclilo" se refiere además a los grupos heterocíclicos, como se definen en la presente invención, sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de los grupos que consisten en alquilo
 10 de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, acilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-C(O)-O-, aril-O-, heteroaril-O-, amino, tiol, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-S-, aril-S-, nitro, ciano, carboxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-O-C(O)-, carbamoilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-S(O)-, sulfonilo, sulfonamido, y fenilo. "Heterociclilo" puede estar opcionalmente sustituido una o más veces por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, cicloalquilo de 3 a
 15 6 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, acilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-C(O)-O-, aril-O-, heteroaril-O-, amino, tiol, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-S-, aril-S-, nitro, ciano, carboxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-O-C(O)- o carbamoilo, en especial opcionalmente sustituido una o más veces por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, o acilo.

Como se utiliza en la presente invención, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromático monocíclico o bicíclico o tricíclico de 5 a 14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados a partir de N,
 20 O o S. Típicamente, el heteroarilo es un sistema de anillos de 5 a 10 miembros (por ejemplo, un monociclo de 5 a 7 miembros o un biciclo de 8 a 10 miembros) o un sistema de anillos de 5 a 7 miembros. El término "heteroarilo" se puede referir además a los grupos heteroarilo como se definen en la presente invención, sustituidos con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de los grupos que consisten en hidroxilo, tiol, ciano, nitro,
 25 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno de 1 a 4 átomos de carbono, alquino de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenoilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquinoilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, carboxilo, alcoxycarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 4
 30 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, dialquil aminocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonil de 1 a 4 átomos de carbono(alquil de 1 a 4 átomos de carbono)amino, carbamoilo, sulfonilo, sulfamoilo, alquil sulfamoilo, y alquilaminosulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2 o 3-tienilo, 2 o 3-furilo, 2 o 3-pirrolilo, 2, 4 o 5-imidazolilo, 3, 4 o 5-pirazolilo,
 35 2, 4 o 5-tiazolilo, 3, 4 o 5-isotiazolilo, 2, 4 o 5-oxazolilo, 3, 4 o 5-isoxazolilo, 3 o 5-1,2,4-triazolilo, 4 o 5-1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 2, 3 o 4-piridilo, 3 o 4-piridazinilo, 3, 4 o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, y 2, 4 o 5-pirimidinilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes seleccionados a partir de hidroxilo, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno de 1 a 4 átomos de carbono, alquino de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, carboxilo, alcoxycarbonilo de 1 a 4
 40 átomos de carbono, carbamoilo, sulfonilo, sulfamoilo, alquil sulfamoilo, y alquilaminosulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente invención, el término "ariloxi" se refiere a un -O-arilo, en donde arilo se define en la presente invención.

Como se utiliza en la presente invención, el término "heteroariloxi" se refiere a un grupo -O-heteroarilo, en donde el
 45 heteroarilo se define en la presente invención.

Como se utiliza en la presente invención, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero que difieren en el arreglo y configuración de los átomos. También como se utiliza en la presente invención, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluye a los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral, por ejemplo, de un átomo de carbono. Por consiguiente, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares que no se pueden superponer una sobre la otra. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen cuando
 55 menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog.

5 Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar ya sea mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, se pueden designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en que roten la luz polarizada en el plano a la longitud de onda de la línea de sodio D. Algunos de los compuestos descritos en la presente invención
 10 contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S). La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras, y las mezclas de INTs. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene a cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretende incluir a todas las formas tautoméricas.

15 Como se utilizan en la presente invención, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular las "sales farmacéuticas aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no sean biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de los grupos amino y/o carboxilo, o grupos similares a los mismos.

20 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro / bromhidrato, bicarbonato / carbonato, bisulfato / sulfato, camforsulfonato, cloruro / clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato / yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato / fosfato ácido / fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato, y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

30 Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

35 Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, las sales de amonio y de los metales a partir de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas modalidades, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen las sales de amonio, potasio, sodio, calcio, y magnesio.

40 Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo las aminas sustituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina, y trometamina.

45 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto progenitor, una fracción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas del ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es deseable el uso de un medio no acuoso como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, en donde sea practicable. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 2da Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

55 Cualquier fórmula dada en la presente invención también pretende representar las formas no marcadas así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en la presente invención, excepto porque uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono,

5 nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados como se definen en la presente invención, por ejemplo aquéllos en donde hay isótopos radioactivos presentes, tales como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C .
 10 Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), en estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, puede ser particularmente deseable un compuesto de ^{18}F o marcado para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de esta invención y los profármacos de los mismos se pueden preparar en términos generales llevando a cabo los procedimientos que se dan a conocer en los esquemas o en los ejemplos y en las preparaciones que se describen más adelante, mediante la utilización de un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible para sustituir a un reactivo no isotópicamente marcado.

15 Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente invención, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es marcado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de cuando menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), de cuando menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), de cuando menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), de cuando menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), de cuando menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), de cuando menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), de cuando menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), de cuando menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), de cuando menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o de cuando menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

25 Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I) se pueden preparar en términos generales mediante técnicas convencionales conocidas para aquellos capacitados en el arte o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y en preparaciones acompañantes, utilizando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.
 30

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

35 Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de fórmula (I), que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (I) mediante los procedimientos conocidos de formación de cocristales. Tales procedimientos incluyen molienda, calentamiento, cosublimación, cofusión, o poner en contacto en solución los compuestos de fórmula (I) con el formador de cocristales bajo condiciones de cristalización, y el aislamiento de los cocristales formados de esta manera. Los formadores de cocristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la publicación internacional número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además cocristales, los cuales comprenden un compuesto de fórmula (I).
 40

45 Como se utiliza en la presente invención, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes, y similares, y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por aquellos capacitados en el arte (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289 - 1329). Excepto en la medida en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.
 50

55 El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o de una proteína, o que mitigará los síntomas, aliviará las condiciones, hará más lento o retardará el progreso de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una modalidad no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para: (1) cuando menos aliviar parcialmente, inhibir, prevenir, y/o mitigar una condición o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por las interacciones de los linfocitos o por los receptores de esfingosina-1-fosfato, o (ii) asociada con las interacciones de

los linfocitos o con la actividad de los receptores de esfingosina-1-fosfato, o (iii) caracterizada por la actividad (normal o anormal) de las interacciones de los linfocitos o de los receptores de esfingosina-1-fosfato; o (2) reducir o inhibir la actividad de las interacciones de los linfocitos o de los receptores de esfingosina-1-fosfato. En otra modalidad no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de

- 5 la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la actividad de las interacciones de los linfocitos o de los receptores de esfingosina-1-fosfato.

- 10 Como se utiliza en la presente invención, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos, machos o hembras), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas modalidades, el sujeto es un primate. En aún otras modalidades, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente invención, el término "inhibir", "inhibición", o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dados, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

- 15 Como se utiliza en la presente invención, el término "tratar", "que trata", o "tratamiento" de cualquiera enfermedad o trastorno, se refiere, en una modalidad, a mitigar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad, o de cuando menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra modalidad, "tratar", "que trata", o "tratamiento" se refiere a aliviar o mitigar cuando menos un parámetro físico, incluyendo aquéllos que no puedan ser discernibles por parte del paciente. En aún otra modalidad, "tratar", "que trata", o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambas. En aún otra modalidad, "tratar", "que trata", o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el inicio o desarrollo o el progreso de la enfermedad o del trastorno.

- 25 Como se utiliza en la presente invención, un sujeto "requiere de" tratamiento, si tal sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente, o en su calidad de vida, a partir de dicho tratamiento.

Como se utiliza en la presente invención, el término "un", "uno, una", "el, la", y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones), se deben interpretar en el sentido que cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente invención, o que sea claramente contradicho por el contexto.

- 30 Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique de otra manera en la presente invención o bien que sea claramente contradicho por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o de la expresión de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionada en la presente invención, pretende meramente iluminar mejor la invención, y no plantea una limitación sobre el alcance de la invención reivindicada de otra manera.

- 35 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono, o similares) del(de los) compuesto(s) de la presente invención, puede estar presente en una configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo en la configuración (R), (S) o (R,S). En ciertas modalidades, cada átomo asimétrico tiene un exceso enantiomérico de cuando menos el 50%, un exceso enantiomérico de cuando menos el 60%, un exceso enantiomérico de cuando menos el 70%, un exceso enantiomérico de cuando menos el 80%, un exceso enantiomérico de cuando menos el 90%, un exceso enantiomérico de cuando menos el 95%, o un exceso enantiomérico de cuando menos el 99% en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma cis (Z) o trans (E).

- 45 Por lo tanto, como se utiliza en la presente invención, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros, o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), o racematos sustancialmente puros, o mezclas de los mismos.

Cualquiera de las mezclas de isómeros resultantes se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos, diastereómeros, racematos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

- 50 Cualquiera de los racematos resultantes de los productos finales o compuestos intermedios se pueden resolver en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereómeras de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico

5 ópticamente activo. En particular, se puede emplear por lo tanto una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico, o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta resolución (HPLC), utilizando un adsorbente quiral.

Los compuestos de la presente invención se pueden obtener ya sea en forma libre, o como una sal de los mismos.

Cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.

10 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar, inherentemente o por diseño, solvatos, con los solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por consiguiente, se pretende que la invención abarque tanto las formas solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente
15 invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de solvente. Tales moléculas de solvente son aquellas comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica que sean conocidas como inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en donde la molécula de solvente es agua.

20 Los compuestos de la presente invención, incluyendo las sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar polimorfos, ya sea inherentemente o por diseño.

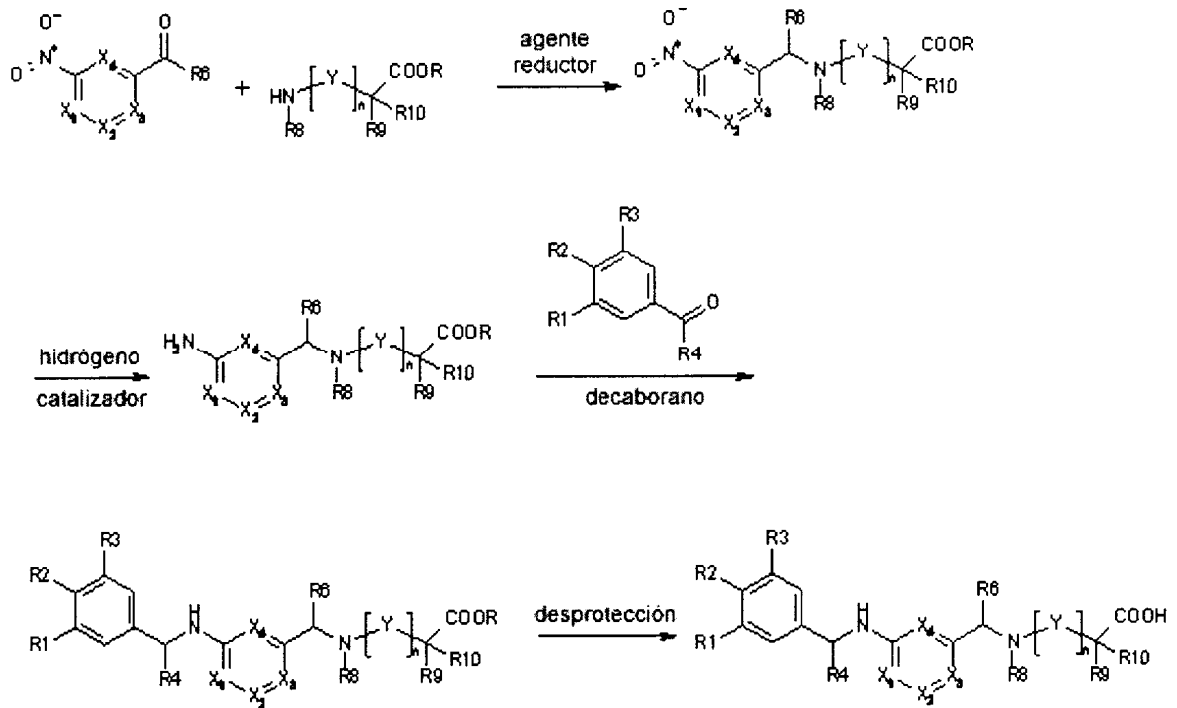
Síntesis de los compuestos de la invención

25 Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante las secuencias de reacción ilustradas y descritas más adelante para los Esquemas 1, 2, 3 y/o 4 y, por consiguiente, éstas representan modalidades adicionales de la invención, es decir, para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y/o de la fórmula (II), como se definen más arriba.

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante las secuencias de reacción que involucran, por ejemplo, una aminación reductiva de un nitro-benzaldehído apropiado con una amina apropiada, la reducción del grupo nitro aromático, y la aminación reductiva de la anilina con una cetona apropiada, seguida por una etapa de desprotección como se muestra en el esquema 1 a continuación:

30

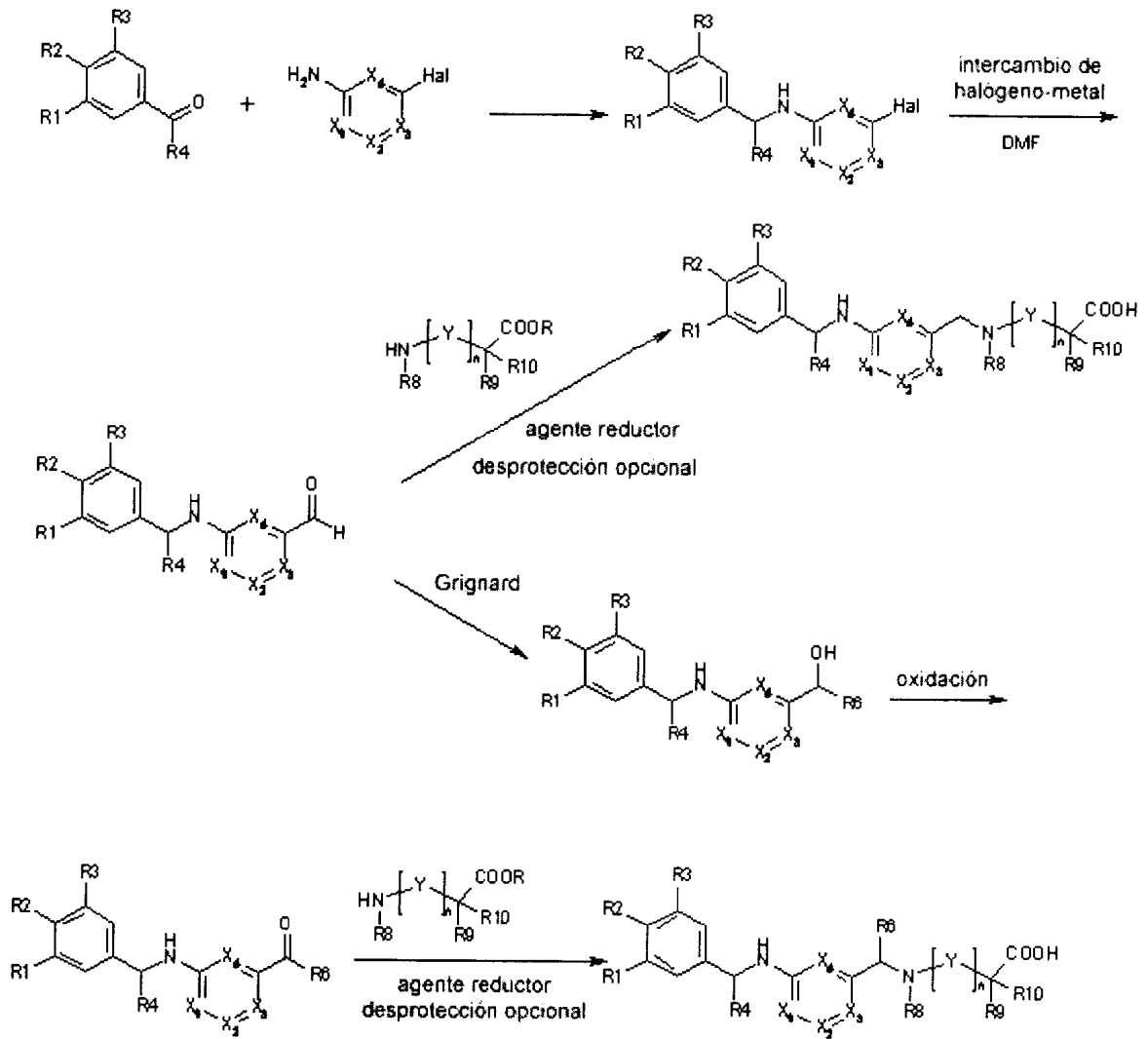
Esquema 1:



De una manera alternativa, se pueden preparar los compuestos de la invención mediante una secuencia de reacción que involucra la aminación reductiva de una cetona apropiada, con una anilina apropiada, seguida por intercambio de halógeno-metal con un reactivo de organolitio apropiado, y la inactivación subsiguiente con DMF, y ya sea aminación reductiva con un amino éster o aminoácido apropiado, seguida por una etapa de desprotección opcional, o bien adición de alquilo utilizando un reactivo de Grignard apropiado, la oxidación del alcohol con un agente de oxidación apropiado, y la aminación reductiva con un amino éster o aminoácido apropiado, seguida por una etapa de desprotección opcional, como se muestra en el esquema 2 a continuación:

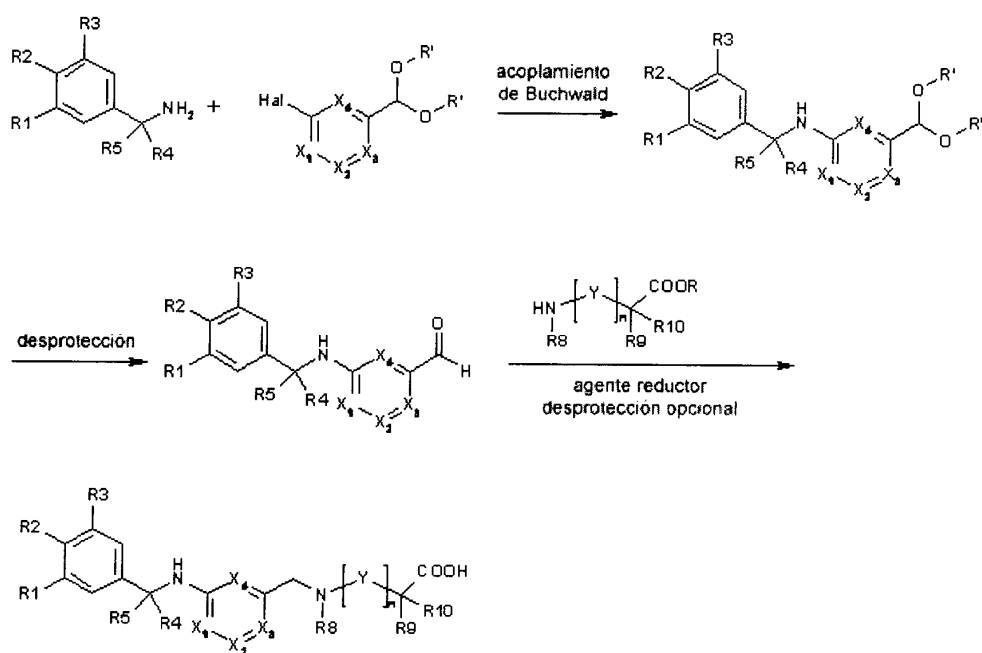
10

Esquema 2:



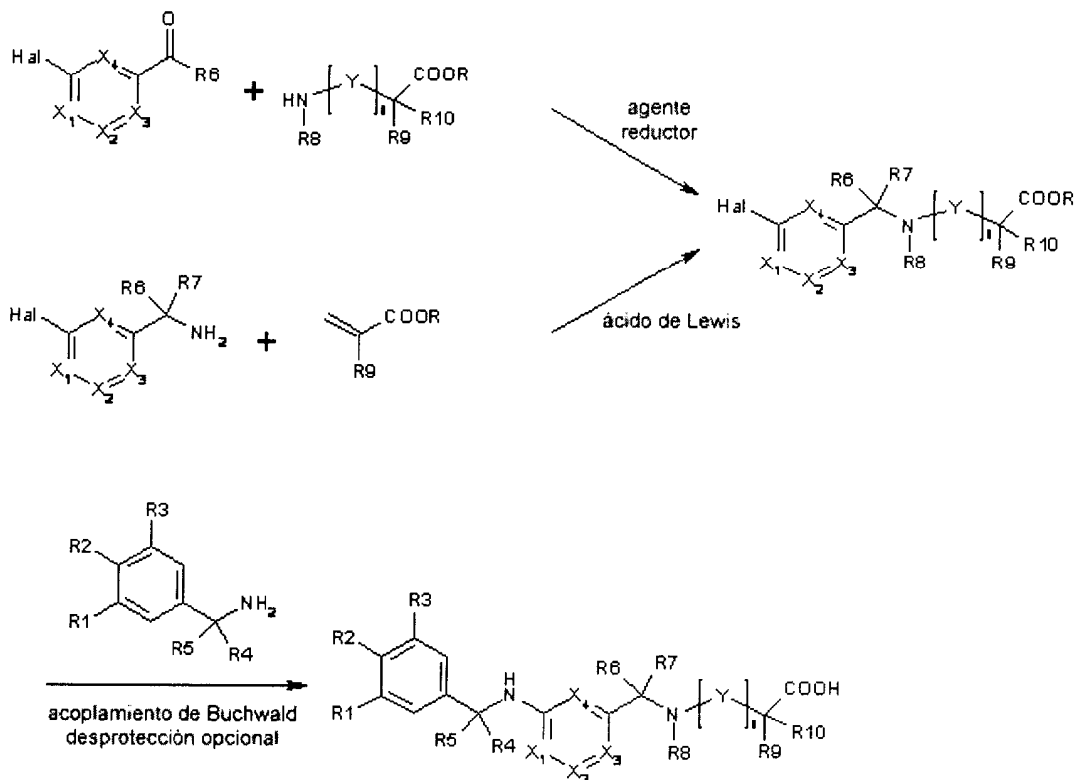
5 De una manera alternativa, se pueden preparar los compuestos de la invención mediante una secuencia de reacción que involucra el acoplamiento de Buchwald de una amina apropiada con un halo-benzaldehído o halo-piridil-carbaldehído protegido apropiado, desprotección, aminación reductiva con un amino éster o aminoácido apropiado, seguida por una etapa de desprotección opcional, como se muestra en el Esquema 3 a continuación:

Esquema 3:



- 5 De una manera alternativa, se pueden preparar los compuestos de la invención mediante una secuencia de reacción que involucra ya sea la aminación reductiva de un halo-benzaldehído o halo-piridil-carbaldehído apropiado con un amino éster o la adición de Michael catalizada por ácido de Lewis de una bencilamina apropiada con un éster α,β -insaturado apropiado, seguida por el acoplamiento de Buchwald con una amina apropiada, y una etapa de desprotección opcional, como se muestra en el esquema 4 a continuación:

Esquema 4:



Aspectos Galénicos

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar en una forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores del pH convencionales, así como adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, y reguladores, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas o cápsulas de gelatina, las cuales comprenden el ingrediente activo junto con:

- 15 a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también,
- c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea,
- 20 d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Las tabletas se pueden o bien recubrir con película o se pueden recubrir entéricamente de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

25 Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, en

emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en el arte para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables. Las tabletas pueden contener al ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Las tabletas son no recubiertas o recubiertas mediante técnicas conocidas para demorar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proporcionar una acción sostenida durante un período de tiempo más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso en el tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación, o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0,1 a 75%, o contienen aproximadamente 1 a 50% del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un portador adecuado. Los portadores adecuados para suministro transdérmico incluyen solventes farmacéuticamente aceptables que pueden ser absorbidos para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene al compuesto, opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de velocidad para el suministro del compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles, o formulaciones atomizables, por ejemplo para el suministro mediante aerosol o similar. Estos sistemas de suministro tópico serán en particular apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo para uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles, y similares. Por consiguiente, son particularmente adecuados para utilizarse en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en el arte. Pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de tonicidad, reguladores del pH, y conservantes.

Como se utiliza en la presente invención, una aplicación tópica también puede relacionarse también con una inhalación o con una aplicación intranasal. De una manera conveniente, se pueden suministrar en la forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o bien como partículas de componentes mezclados, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco, o como una presentación para aspersion en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El compuesto activo se puede mezclar bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualquiera entre conservantes, reguladores, o propelentes que puedan ser deseables.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, silicones, bentonitas, ácido silícico, talco, y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y los aerosoles pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio, y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente los propelentes habituales, tales como cloro fluoro hidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

5 Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar el suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden hacer mediante la disolución o dispersión del compuesto en el medio apropiado. También se puede utilizar potenciadores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de este flujo se puede controlar ya sea mediante la provisión de una membrana para el control de la velocidad, o bien mediante la dispersión del compuesto activo en una matriz polimérica o en un gel.

También se contemplan formulaciones oftálmicas, ungüentos para los ojos, polvos, soluciones, y similares, dentro del alcance de esta invención.

10 La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras, las cuales comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

15 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan una baja humedad, o condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por lo tanto, las composiciones anhidras se empaquetan de preferencia utilizando materiales que se sabe que impiden la exposición al agua, de tal modo que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Ejemplos de empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, contenedores de dosis unitarias (por ejemplo, viales), blísteres, y empaques en tiras.

20 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto que es el ingrediente activo de la presente invención. Estos agentes, que se denominan en la presente invención como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores de sales, etc.

Sección experimental

Abreviaturas:

| | | |
|----|--------|---|
| 25 | Boc: | Ter-butiloxicarbonilo |
| | BINAP: | 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno |
| | dba: | Dibencilidenacetona |
| | dppf: | 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno |
| | DIPEA: | Etil-diisopropil-amina, base de Hünig, DIEA |
| 30 | DME: | 1,2-dimetoxi-etano |
| | DMF: | N,N-dimetilformamida |
| | DMP: | Periodinano Dess-Martin |
| | DMSO: | Sulfóxido de dimetilo |
| | EtOAc: | Etil éster de ácido acético |
| 35 | EtOH: | Etanol |
| | HOAc: | Ácido acético |
| | HPLC: | Cromatografía líquida de alto rendimiento |
| | L: | Litro |
| | M: | Molar |
| 40 | MeOH: | Metanol |

- min: Minutos
- mL: Mililitros
- NaHMDS: Hexametildisilazano de sodio
- NaOAc: Acetato de sodio
- 5 PBPPSI-IPr: dicloruro de (1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)-imidazoliden)(3-cloropiridil) paladio(II)
- Pd-C: Paladio sobre carbón
- PS-CN₂H₃: Cianoborohidruro soportado por polímero
- rt: Tiempo de retención
- TBAT: Trifenildifluorosilicato de tetrabutilamonio
- 10 TBME: Ter-butil metil éter
- TFA: Ácido trifluoroacético
- THF: Tetrahidrofurano
- TMS-CF₃: (Trimetilsilil)trifluorometano (Reactivo de Ruppert)
- TMSCHN₂: Diazometil-trimetil-silano
- 15 Xphos: 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-trisisopropilbifenilo

Los espectros de RMN ¹H se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker 400 MHz o Bruker 500 MHz. Los picos significativos se tabulan en el orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br, ancho; v, muy), y el número de protones. Los espectros de masas de ionización por aspersion de electrones (ESI) se registraron en un espectrómetro de masas Agilent Serie 1100. Los resultados de la espectrometría de masas se reportan como la relación de la masa sobre la carga.

- 20 Los métodos de cromatografía analítica HPLC y UPLC detallados referidos en las preparaciones y los ejemplos que se encuentran más adelante, se exponen como sigue:

LC/MS Método 1:

- 25 Instrumento de UPLC Waters Acquity equipado con detector de arreglo de diodos, espectrómetro de masas Waters SQD de cuadrupolo de una sola etapa o espectrómetro de masas Waters ZQ2000 y columna ASCENTIS FusedCore (2,7 µm) de 2,1 x 100 mm. La detección del pico se reporta a una longitud de onda de 210 nm.

Solvente A: Agua que contiene acetato de amonio 3 mM y 0,05% de ácido fórmico.

Solvente B: Acetonitrilo que contiene 0,04% de ácido fórmico.

Velocidad de flujo a razón de 1,4 mL / minuto.

| Gradiente: | Tiempo [min] | Solvente A [%] | Solvente B [%] |
|------------|--------------|----------------|----------------|
| | 0 | 98 | 2 |
| | 5 | 2 | 98 |
| | 5,5 | 2 | 98 |

ES 2 504 090 T3

(continuación)

| Gradiente: | Tiempo [min] | Solvente A [%] | Solvente B [%] |
|------------|--------------|----------------|----------------|
| | 5,6 | 98 | 2 |
| | 6 | 98 | 2 |

LC/MS Método 2:

- 5 Instrumento de UPLC Waters Acquity equipado con detector de arreglo de diodos, espectrómetro de masas Waters SQD de cuadrupolo de una sola etapa o espectrómetro de masas Waters ZQ2000 y columna Waters Acquity HSS T3 (1,8 µm) de 2,1 x 50 mm. La detección del pico se reporta a una longitud de onda de 210 nm.

Solvente A: Agua que contiene acetato de amonio 3 mM y 0,05% de ácido fórmico.

Solvente B: Acetonitrilo que contiene 0,04% de ácido fórmico.

Velocidad de flujo a razón de 0,6 mL / minuto.

| Gradiente: | Tiempo [min] | Solvente A [%] | Solvente B [%] |
|------------|--------------|----------------|----------------|
| | 0 | 98 | 2 |
| | 5 | 2 | 98 |
| | 5,5 | 2 | 98 |
| | 5,6 | 98 | 2 |
| | 6 | 98 | 2 |

- 10 LC/MS Método 3:

Instrumento de HPLC HP1100 Agilent equipado con detector UV PDA, espectrómetro de masas Waters ZQ2000 y columna Waters XBridge C18 (2,5 µm) de 3 x 30 mm. La detección del pico se reporta a una longitud de onda de 210 nm.

Solvente A: Agua que contiene 5% (acetonitrilo con 0,05% de ácido fórmico).

- 15 Solvente B: Acetonitrilo que contiene 0,05% de ácido fórmico.

| Gradiente: | Tiempo [min] | Solvente A [%] | Solvente B [%] | Velocidad de flujo [mL/min] |
|------------|--------------|----------------|----------------|-----------------------------|
| | 0 | 90 | 10 | 0,6 |
| | 1,5 | 5 | 95 | 0,7 |
| | 2 | 5 | 95 | 0,7 |
| | 3,0 | 90 | 10 | 0,6 |

LC/MS Método 4:

Instrumento de HPLC HP1100 Agilent equipado con detector UV PDA, espectrómetro de masas Waters ZQ2000 y columna ASCENTIS FusedCore (2,7 µm) de 2,1 x 100 mm. La detección del pico se reporta a una longitud de onda de 210 nm.

- 20 Solvente A: Agua que contiene acetato de amonio 3,75 mM y 0,05% de ácido fórmico.

Solvente B: Acetonitrilo que contiene 0,04% de ácido fórmico.

Velocidad de flujo a razón de 1,2 mL / minuto.

| Gradiente: | Tiempo [min] | Solvente A [%] | Solvente B [%] |
|------------|--------------|----------------|----------------|
| | 0 | 98 | 2 |
| | 1,4 | 2 | 98 |
| | 2,15 | 2 | 98 |
| | 2,19 | 98 | 2 |

Método de UPLC:

Instrumento de UPLC Waters Acquity equipado con detector de arreglo de diodos y columna Waters Acquity UPLC® BEH C18 (1,7 µm) de 2,1 x 50 mm. La detección del pico se reporta a una longitud de onda de 210 nm.

- 5 Solvente A: Agua (1800 mL), acetonitrilo (200 mL), hidróxido de tetrametilamonio (40 mL, al 10% en agua), ácido fosfórico (4 mL).

Solvente B: Agua (500 mL), acetonitrilo (1500 mL), hidróxido de tetrametilamonio (40 mL, al 10% en agua), ácido fosfórico (4 mL).

Velocidad de flujo a razón de 0,75 mL / minuto.

| Gradiente: | Tiempo [min] | Solvente A [%] | Solvente B [%] |
|------------|--------------|----------------|----------------|
| | 0 | 95 | 5 |
| | 2 | 5 | 95 |
| | 2,7 | 5 | 95 |
| | 3 | 5 | 95 |

- 10 Separación quiral preparativa:

Método A: La separación se llevó a cabo utilizando una columna Chiralcel OJ de 10 x 50 cm (20 µm), y n-heptano / EtOH como fase móvil, con un flujo de 100 mL / minuto y detección UV (220 nm).

HPLC quiral analítica:

- 15 Método B: El análisis se llevó a cabo utilizando una columna Chiralcel OJ de 250 x 4,6 mm (5 µm), y n-heptano / EtOH / MeOH como fase móvil, con un flujo de 0,9 mL / minuto y detección UV (220 nm).

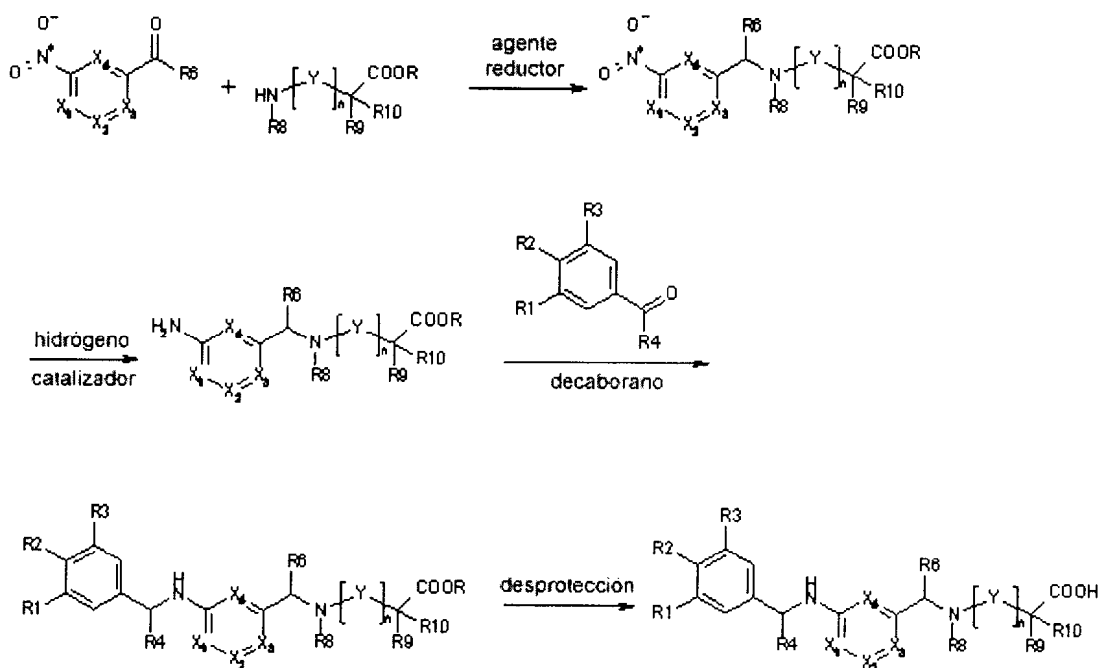
Todos los reactivos, materiales de partida, y compuestos intermedios utilizados en estos ejemplos se encuentran disponibles comercialmente o se preparan fácilmente mediante los métodos conocidos por aquellos capacitados en el arte.

Síntesis de los Compuestos de aril bencilamina

- 20 Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante una secuencia de reacción que involucra, por ejemplo, una aminación reductiva de un nitro-benzaldehído apropiado con una amina apropiada, reducción del grupo nitro aromático, y aminación reductiva de la anilina con una cetona apropiada, seguida por una etapa de desprotección como se muestra en el siguiente esquema 1:

25

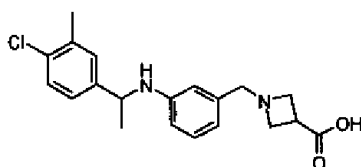
Esquema 1:



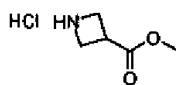
Los siguientes compuestos se elaboraron de acuerdo con el Esquema de reacción 1 indicado anteriormente:

Ejemplo 1

- 5 Ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-etilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico



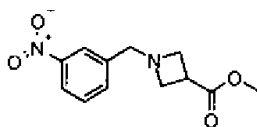
1. Clorhidrato de metil éster del ácido azetidín-3-carboxílico, INT 1



- 10 A una solución de ácido 1-(ter-butoxicarbonil)azetidín-3-carboxílico (8,00 g, 39,8 mmol) en MeOH (60 mL), se le agregó HCl 4 M en dioxano (60 mL, 240,0 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. Se concentró la mezcla para producir el INT 1.

MS (ESI): 116 $[M+H]^+$, RMN 1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 9,61 (br s, 1H), 9,28 (br s, 1H), 4,13 - 3,95 (m, 4H), 3,76 - 3,60 (m, 1H), 3,68 (s, 3H).

2. Metil éster del ácido 1-(3-nitro-bencil)-azetidín-3-carboxílico, INT 2



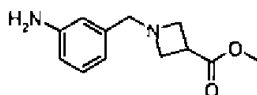
15

A una solución de amina del INT 1 (6,00 g, 39,6 mmol) en CH_2Cl_2 (396 mL), y metanol (50 mL), se le agregó DIPEA (6,9 mL, 39,6 mmol). Se agregó HOAc para ajustar el pH de la solución a 4-5. Se agregó 3-nitrobenzaldehído (6,58

- g, 43,5 mmol), y se agitó la mezcla a 40°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó NaBH(OAc)₃ (16,78 g, 79,2 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se detuvo la mezcla con NaHCO₃ acuoso saturado. Se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (2 veces). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ / MeOH), para proporcionar el INT 2.

MS (ESI): 251 [M+H]⁺, RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 8,18 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 3,77 - 3,70 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,65 - 3,55 (m, 2H), 3,45 - 3,33 (m, 3H),

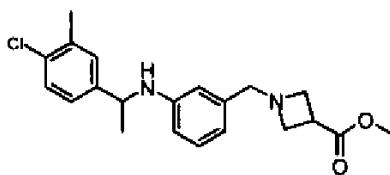
3. Metil éster del ácido 1-(3-amino-bencil)-azetidín-3-carboxílico, INT 3



- 10 A una solución del INT 2 (250 mg, 0,99 mmol) en EtOH (10 mL), se le agregó Pd-C al 10% (25 mg). La mezcla se agitó bajo 1 atmósfera de H₂ durante 1 hora. Se detuvo la mezcla con CH₂Cl₂ y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado, para producir el INT 3.

MS (ESI): 221 [M+H]⁺, RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 6,92 (dd, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,40 - 3,25 (m, 5H), 3,18 - 3,13 (m, 2H).

- 15 4. Metil éster del ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-etilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico, INT 4



- 20 A una solución del INT 3 (220 mg, 0,99 mmol), y 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-etanona (202 mg, 1,20 mmol) en metanol (10 mL), se le agregó decaborano (85 mg, 0,70 mmol). Se agitó la mezcla a 60°C durante la noche. Se agregó más decaborano (85 mg, 0,70 mmol), y se agitó la mezcla a 60°C durante 3 horas adicionales. Se concentró la mezcla. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ / MeOH), para proporcionar el INT 4.

MS (ESI): 373 [M+H]⁺, RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 7,18 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,35 (dd, 1H), 4,36 (q, 1H), 4,07 (br s, 1H), 3,82 - 3,70 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,40 (d, 3H).

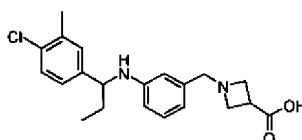
5. Ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-etilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico

- 25 A una solución del INT 4 (85 mg, 0,23 mmol) en THF (2,2 mL), se le agregó LiOH 1M (1,1 mL, 1,14 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla se acidificó a un pH de 5 con HCl 1 M. Se removió el solvente orgánico. Se agregó más HCl 1 M para ajustar el pH a 3. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ / MeOH), para producir el Ejemplo 1.

- 30 MS (ESI): 359 [M+H]⁺, RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 7,33 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,38 - 3,20 (m, 4H), 3,10 - 3,00 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,36 (d, 3H).

Ejemplo 2

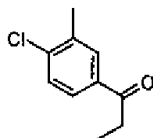
Ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 1 siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 utilizando la cetona del INT 5 (síntesis más adelante) en la etapa 4.

LC/MS método 2: MS (ESI): 373 [M+H]⁺, rt = 1,99 min.

1. 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propan-1-ona, INT 5



5

A una solución de ácido 4-cloro-3-metil-benzoico (8,31 g, 48,7 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL), se le agregó DMF (175 µL), y cloruro de tionilo (35,5 mL, 487 mmol), y la mezcla resultante se puso a reflujo durante 1 hora. Después de enfriarse, la mezcla se evaporó a sequedad y se absorbió en THF (50 mL). La solución resultante se enfrió a 0°C y se agregó trietilamina (13,5 mL, 97 mmol), seguida por clorhidrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (5,7 g, 58,4 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con KHSO₄ 1 M, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. La amida Weinreb cruda resultante (10,4 g, 48,7 mmol) se absorbió en THF (440 mL), y se enfrió a 0°C bajo una atmósfera de argón. Luego se agregó lentamente bromuro de etil-magnesio (1 M en TBME, 97 mL, 97 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 2 horas a 0°C. Se detuvo la mezcla con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se evaporó el THF y se extrajo el producto con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc), para producir el INT 5.

10

15

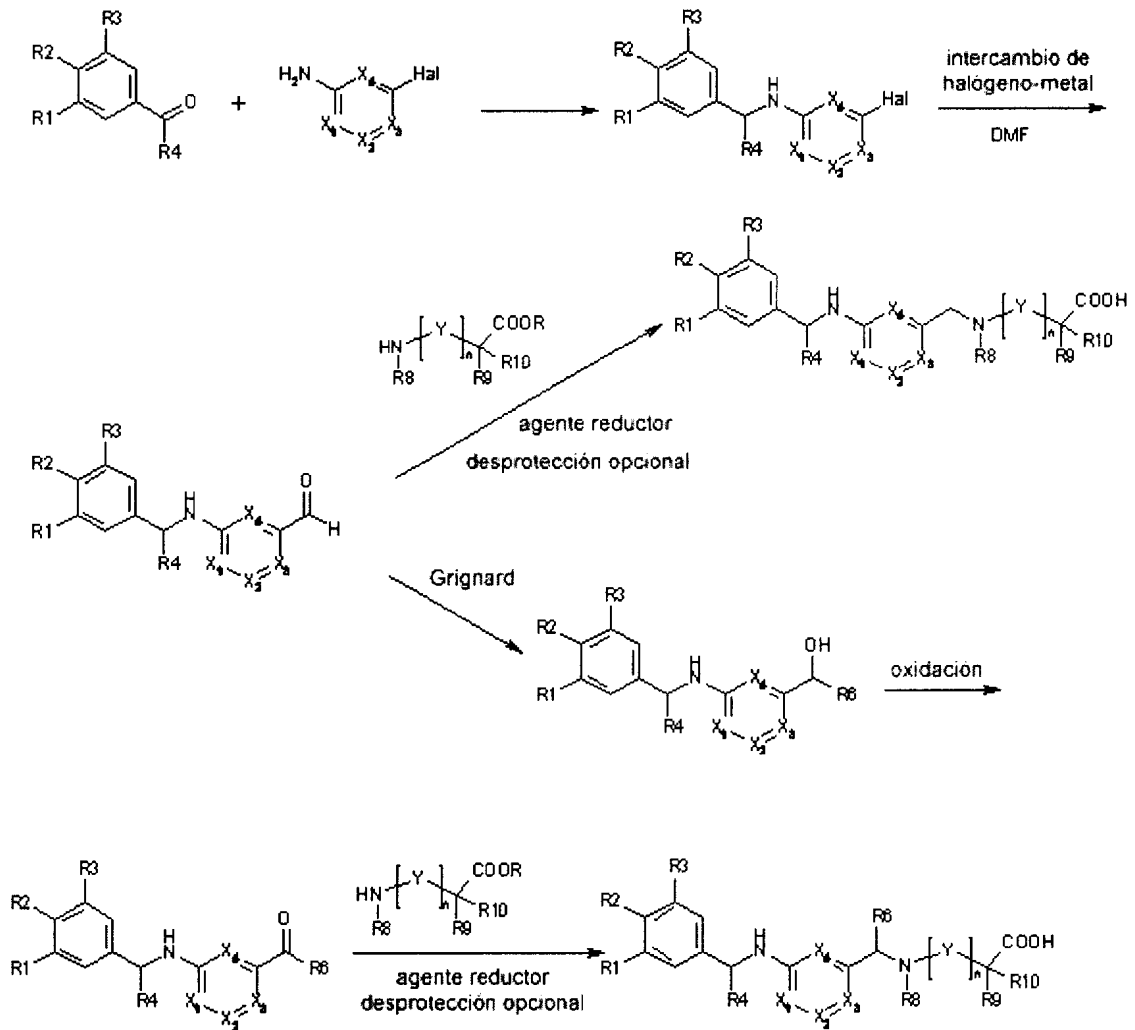
RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 7,93 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 3,01 (q, 2H), 2,39 (s, 3H) 1,06 (t, 3H).

20

25

De una manera alternativa, se pueden preparar los compuestos de la invención mediante una secuencia de reacción que involucra la aminación reductiva de una acetona apropiada con una anilina apropiada, seguida por intercambio de halógeno-metal con un reactivo de organolitio apropiado, y se detiene posteriormente con DMF, y ya sea aminación reductiva con un amino éster o aminoácido apropiado, seguida por una etapa de desprotección opcional, o bien la adición de alquilo utilizando un reactivo de Grignard apropiado, la oxidación del alcohol con un agente oxidante apropiado, y la aminación reductiva con un amino éster o aminoácido apropiado, seguida por una etapa de desprotección opcional como se muestra en el siguiente Esquema 2:

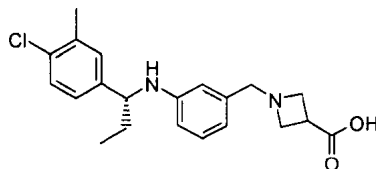
Esquema 2:



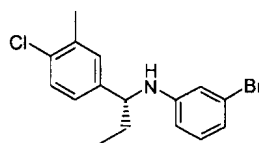
Los siguientes compuestos se elaboraron de acuerdo con el Esquema de reacción 2 indicado anteriormente:

Ejemplo 3

- 5 Ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico



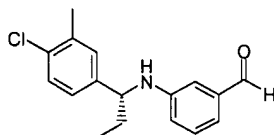
1. (3-bromo-fenil)-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propil]-amina, INT 6



- 10 A una solución del INT 5 (360 g, 1,941 moles), y 3-bromoanilina (509 g, 2,957 moles) en tolueno (3,5 L), se le agregó monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (18,8 g, 0,099 moles). La mezcla, equipada con una trampa Dean-Stark, se

- puso a reflujo durante la noche. Después de 1,5 horas, se removieron 300 mL de tolueno turbio de la trampa Dean-Stark. Después de 5 horas, se removieron 150 mL de tolueno turbio de la trampa Dean-Stark y se agregaron tolueno seco y tamices moleculares 4 Å (20 g). Al siguiente día, se agregaron más tamices moleculares 4 Å (60 g) y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 4 horas adicionales. Se filtraron los tamices moleculares y se concentró el filtrado. La imina cruda y la (S)-N-(5-fluoro-2-hidroxibencil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (68,5 g, 0,279 moles, preparados de acuerdo con: Pei, Dong; Wang, Zhouyu; Wei, Siyu; Zhang, Yu; Sun, Jian. Org. Lett. (2006), 8 (25), 5913 - 5915), se disolvieron en CH₂Cl₂ (6,6 L), y se enfrió la mezcla a -26°C. Se agregó gota a gota triclorosilano (302 g, 2,233 moles), en un lapso de 20 min y se agitó la mezcla resultante durante la noche manteniendo la temperatura entre -25°C y -22°C. Se vertió la mezcla sobre NaHCO₃ acuoso saturado (7 L), y se extrajo con EtOAc.
- Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc). El producto resultante se purificó adicionalmente mediante la formación de la sal HCl y lavándolo con Et₂O. El sólido resultante se disolvió en EtOH caliente y se enfrió a temperatura ambiente mientras se agitaba. Se filtró el sólido resultante y se secó al vacío. Se liberó luego la sal para producir el INT 6.
- MS (ESI): 338 [M+H]⁺, RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 7,35 - 7,31 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,70 - 6,68 (m, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,49 - 6,44 (m, 2H), 4,20 (q, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,80 - 1,69 (m, 1H), 1,69 - 1,60 (m, 1H), 0,89 (t, 3H).

2. 3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-benzaldehído, INT 7



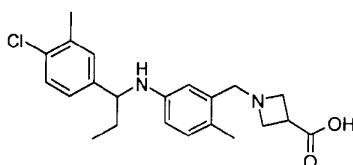
- A una solución del INT 6 (5,00 g, 14,8 mmol) en Et₂O (148 mL) a -78°C, se le agregó t-BuLi (1,7 M en pentano, 34,7 mL, 59,0 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla a -78°C durante 40 min y se agregó DMF (2,5 mL). Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 30 min adicionales. Se detuvo la mezcla con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con Et₂O (2 veces). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (heptano / EtOAc), para proporcionar el INT 7.
- MS (ESI): 288 [M+H]⁺, RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 9,87 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,55 (br s, 1H), 4,24 (t, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,92 - 1,75 (m, 2H), 0,98 (t, 3H).

3. Ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico

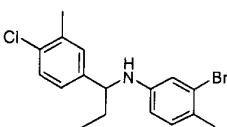
- A una solución del INT 7 (700 mg, 2,43 mmol), y ácido azetidín-3-carboxílico (248 mg, 2,92 mmol) en metanol (24 mL), se le agregó HOAc (0,14 mL, 2,43 mmol), seguido por PS-CNBH₃ (2,5 mmol/g, 1,95 g, 4,86 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se filtró sobre Celite. Se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (H₂O / CH₃CN), para producir el compuesto del título del Ejemplo 3.
- MS (ESI): 373 [M+H]⁺, RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 7,33 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,33 (d, 2H), 6,03 (d, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,30 - 3,25 (m, 2H), 3,18 - 3,06 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,82 - 1,70 (m, 1H), 1,70 - 1,58 (m, 1H), 0,89 (t, 3H).

Ejemplo 4

Ácido 1-{5-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico



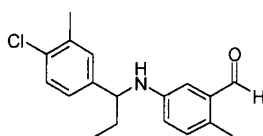
1. (3-bromo-4-metil-fenil)-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propil]-amina, INT 8



- 5 A una solución del INT 5 (3,00 g, 16,4 mmol), y 3-bromo-4-metilanilina (3,06 g, 16,4 mmol) en metanol (164 mL), se le agregó decaborano (1,00 g, 8,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó más decaborano (0,50 g, 4,1 mmol). Se agitó la mezcla a 60°C durante 2 horas. Se concentró la mezcla. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (heptano / EtOAc), para proporcionar el INT 8.

MS (ESI): 352 [M+H]⁺, RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 7,29 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,12 (t, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,90 - 1,75 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

2. 5-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-benzaldehído, INT 9



- 10 A una solución del INT 8 (2,20 g, 14,7 mmol) en Et₂O (147 mL) a -78°C, se le agregó t-BuLi (1,7 M en pentano, 34,7 mL, 59,0 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla a -78°C durante 40 min, luego se agregó DMF (2,5 mL). Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 20 min adicionales. Se detuvo la mezcla con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con Et₂O (2 veces). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (heptano / EtOAc), para proporcionar el INT 9.

MS (ESI): 302 [M+H]⁺, RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 10,17 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,21 (t, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,93 - 1,78 (m, 2H), 0,96 (t, 3H).

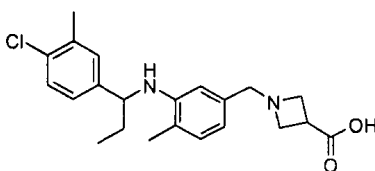
3. Ácido 1-{5-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico

- 20 A una solución del INT 9 (200 mg, 0,66 mmol), y ácido azetidín-3-carboxílico (67 mg, 0,66 mmol) en metanol (6,5 mL), se le agregó HOAc (0,038 mL, 0,66 mmol), seguido por NaCNBH₃ (42 mg, 0,66 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 veces). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (H₂O / CH₃CN), para proporcionar el compuesto del título del Ejemplo 4.

- 25 LC/MS método 2: MS (ESI): 387 [M+H]⁺, rt = 2,06 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 7,30 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 3,18 - 3,08 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,81 - 1,71 (m, 1H), 1,69 - 1,59 (m, 1H), 0,88 (t, 3H).

Ejemplo 5

Ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-4-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico

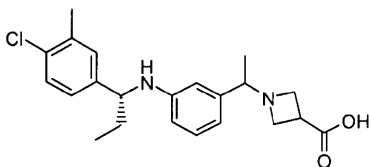


- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 2 siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 4 utilizando 5-bromo-2-metil-anilina en la etapa 1.

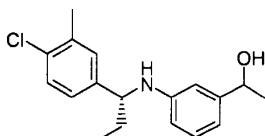
LC/MS método 2: MS (ESI): 387 [M+H]⁺, rt = 2,06 min.

Ejemplo 6

Ácido 1-(1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-fenil}-etil)-azetidín-3-carboxílico

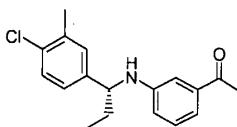


1. 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-fenil}-etanol, INT 10



- 5 A una solución del INT 7 (600 mg, 2,09 mmol) en THF (7 mL) a -20°C , se le agregó bromuro de metil-magnesio (3 M en Et_2O , 0,83 mL, 2,50 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a -20°C durante 1 hora. Se detuvo la mezcla con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con Et_2O (3 veces). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (2 veces), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (heptano / EtOAc), para producir el INT 10.
- 10 MS (ESI): 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 7,29 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,62-6,58 (m, 1H), 6,41-6,38 (m, 1H), 4,80 - 4,73 (m, 1H), 4,20 (t, 1H), 4,14 (br s, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 1,80 (br s, 1H), 1,44 (t, 3H), 0,97 (t, 3H).

2. 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-fenil}-etanon, INT 11



- 15 A una solución del INT 10 (446 mg, 1,47 mmol) en CH_2Cl_2 se le agregó DMP (747 mg, 1,76 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se detuvo la mezcla con NaHCO_3 acuoso saturado / $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado en proporción 5/1 y se diluyó con CH_2Cl_2 . La mezcla se agitó vigorosamente hasta que la capa orgánica se aclaró. Se lavó la capa orgánica con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (heptano / CH_2Cl_2), para proporcionar el INT 11.
- 20

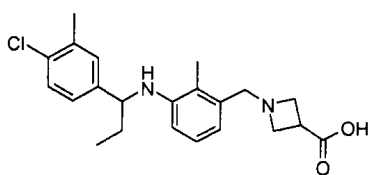
MS (ESI): 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 7,19 (d, 1H), 7,15 - 7,11 (m, 2H), 7,07 (dd, 1H), 7,06 - 7,04 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,59 - 6,55 (m, 1H), 4,16 - 4,11 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,80 - 1,67 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

3. Ácido 1-(1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-fenil}-etil)-azetidín-3-carboxílico

- 25 A una solución del INT 11 (213 mg, 0,71 mmol), y ácido azetidín-3-carboxílico (75 mg, 0,74 mmol) en metanol (7 mL), se le agregó HOAc (0,040 mL, 0,71 mmol), seguido por NaCNBH_3 (44 mg, 0,71 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 40 horas. Se agregaron más ácido azetidín-3-carboxílico (10 mg, 0,099 moles), y NaCNBH_3 (10 mg, 0,16 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas adicionales. Se concentró la mezcla. Se absorbió el residuo en CH_2Cl_2 y se lavó con salmuera. Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 y EtOAc . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (H_2O / CH_3CN), para proporcionar el compuesto del título del Ejemplo 6. LC/MS método 2: MS (ESI): 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $r_t = 5,92$ y $5,98$ min (diastereómeros). RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 11,97 (br s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,39 - 6,27 (m, 2H), 6,04 (t, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,38 - 3,29 (m, 1H), 3,13 - 2,92 (m, 5H), 2,27 (s, 3H), 1,83 - 1,72 (m, 1H), 1,70 - 1,60 (m, 1H), 0,98 (d, 3H), 0,86 (t, 3H).
- 30

35 Ejemplo 7

Ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico

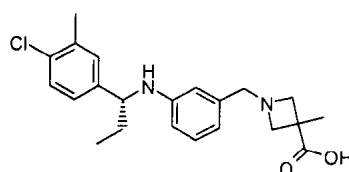


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 2 siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 4 utilizando 3-bromo-2-metil-anilina en la etapa 1.

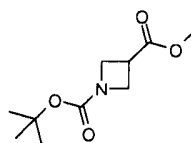
LC/MS método 2: MS (ESI): 387 [M+H]⁺, rt = 2,15 min.

5 Ejemplo 8

Ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-3-metil-azetidín-3-carboxílico



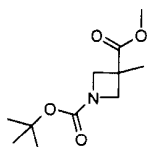
1. 3-Metil éster de 1-ter-butil éster del ácido azetidín-1,3-dicarboxílico, INT 12



10 A una solución de ácido Boc-azetidín-3-carboxílico (10,00 g, 49,7 mmol) en tolueno (170 mL), y metanol (85 mL), se le agregó TMSCHN₂ (2,0 M en Et₂O, 32,3 mL, 64,6 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 50 min. Se concentró la mezcla para proporcionar el INT 12.

MS (ESI): 160 [M+H-tBu]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 4,08 (d, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,37 - 3,29 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

2. Éster 3-metilo del éster 1-ter-butilo del ácido 3-metil-azetidín-1,3-dicarboxílico, INT 13

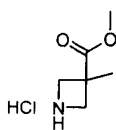


15 A una solución del INT 12 (2,50 g, 11,6 mmol) en THF (100 mL) a -78°C, se le agregó NaHMDS (1,0 M en THF, 15,1 mL, 15,1 mmol). Se agitó la mezcla a -78°C durante 30 min. Se agregó MeI (2,14 g, 15,1 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 2 horas. Se detuvo la mezcla con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con Et₂O (2 veces). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (2 veces), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (heptano / EtOAc), para producir el INT 13.

20

MS (ESI): 174 [M+H-tBu]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 4,13 (d, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,58 (d, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

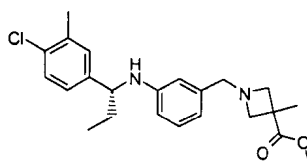
3. Clorhidrato del metil éster del ácido 3-metil-azetidín-3-carboxílico, INT 14



A una solución del INT 13 (1,66 g, 7,24 mmol) en CH_2Cl_2 se le agregó HCl (2,0 M en Et_2O , 36,2 mL, 72,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas. Se concentró la mezcla para proporcionar el INT 14.

- 5 MS (ESI): 130 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 9,95 (br s, 1H), 9,27 (br s, 1H), 4,12 (d, 2H), 3,69 - 3,59 (m, 5H), 1,47 (s, 3H).

4. Metil éster del ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-3-metil-azetidín-3-carboxílico, INT 15



- 10 A una mezcla del INT 7 (250 mg, 0,87 mmol), y el INT 14 (158 mg, 0,88 mmol) en metanol (8,6 mL), se le agregó DIPEA (0,18 mL, 1,04 mmol). Luego se agregó HOAc (0,099 mL, 1,74 mmol), seguido por NaCNBH_3 (55 mg, 0,87 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió una solución del INT 14 (50 mg, 0,091 mmol), DIPEA (0,060 mL, 0,021 mmol), y HOAc (0,040 mL, 0,70 mmol) en metanol (1,0 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante otra hora. Se concentró la mezcla. Se absorbió el residuo en CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (heptano / EtOAc), para producir el INT 15.

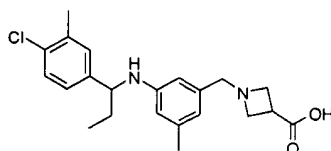
MS (ESI): 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 7,18 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 4,09 (t, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,43 (d, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,34 (d, 1H), 3,30 (d, 1H), 2,99 (d, 1H), 2,92 (d, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,76 - 1,64 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 0,86 (t, 3H).

5. Ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-3-metil-azetidín-3-carboxílico

- 20 A una solución del INT 15 (158 mg, 0,39 mmol) en THF (3,9 mL) a 0°C , se le agregó LiOH (1,0 M en H_2O , 1,97 mL, 1,97 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se acidificó con HCl 1 M y se concentró. Se absorbió el residuo en CH_2Cl_2 / EtOAc y se lavó con salmuera. Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 / EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (H_2O / CH_3CN), para proporcionar el compuesto del título del Ejemplo 8.
- 25 MS (ESI): 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RMN ^1H (CD_3OD): δ (ppm) 7,18 - 7,12 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,46 - 6,41 (m, 2H), 4,15 - 4,10 (m, 2H), 4,07 (d, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,62 - 3,53 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,79 - 1,69 (m, 1H), 1,69 - 1,60 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 0,86 (t, 3H).

Ejemplo 9

Ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-5-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico

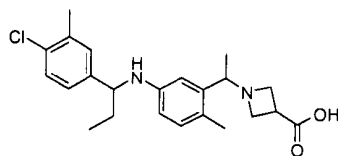


- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 2 siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 4 utilizando 3-bromo-5-metilaniina en la etapa 1.

LC/MS método 2: MS (ESI): 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $r_t = 2,07$ min.

Ejemplo 10

Ácido 1-(1-{5-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-fenil]-etil}-azetidín-3-carboxílico

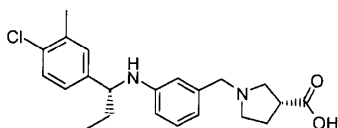


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 2 siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 6 utilizando el INT 9 en la etapa 1.

- 5 LC/MS método 2: MS (ESI): 401 [M+H]⁺, rt = 6,28 y 6,30 min (diastereómeros).

Ejemplo 11

Ácido (R)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico

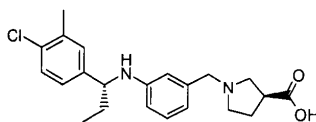


- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 2 siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 3 utilizando ácido (R)-pirrolidín-3-carboxílico en la etapa 3.

LC/MS método 2: MS (ESI): 387 [M+H]⁺, rt = 2,03 min.

Ejemplo 12

Ácido (S)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico

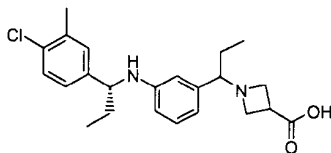


- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 2 siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 3 utilizando ácido (S)-pirrolidín-3-carboxílico en la etapa 3.

LC/MS método 2: MS (ESI): 387 [M+H]⁺, rt = 2,03 min.

Ejemplo 13

Ácido 1-(1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-fenil}-propil)-azetidín-3-carboxílico



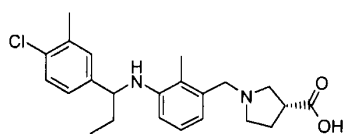
20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 2 siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 6 utilizando bromuro de etil-magnesio en la etapa 1.

LC/MS método 2: MS (ESI): 401 [M+H]⁺, rt = 2,17 min.

Ejemplo 14

- 25 Ácido (R)-1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico

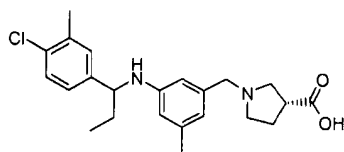


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 2 siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 4 utilizando 3-bromo-2-metil-anilina en la etapa 1 y ácido (R)-pirrolidin-carboxílico en la etapa 3.

LC/MS método 2: MS (ESI): 401 [M+H]⁺, rt = 2,17 min.

5 Ejemplo 15

Ácido (R)-1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-5-metil-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico

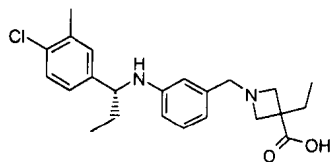


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 2 siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 4 utilizando 3-bromo-5-metil-anilina en la etapa 1 y ácido (R)-pirrolidin-carboxílico en la etapa 3.

10 LC/MS método 2: MS (ESI): 401 [M+H]⁺, rt = 2,09 min.

Ejemplo 16

Ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-3-etil-azetidín-3-carboxílico

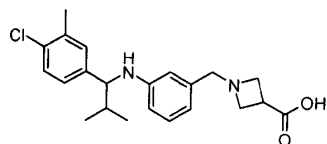


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 2 siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 8, utilizando yodoetano en la etapa 2.

LC/MS método 2: MS (ESI): 401 [M+H]⁺, rt = 2,08 min.

Ejemplo 17

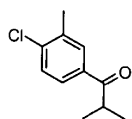
Ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-metil-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 2 siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 4 utilizando cetona del INT 16 (síntesis más adelante) en la etapa 1.

LC/MS método 2: MS (ESI): 387 [M+H]⁺, rt = 2,13 min.

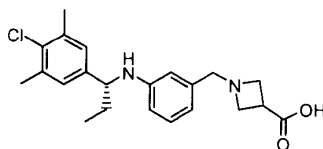
1. 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-metil-propan-1-ona, INT 16



- 5 A una solución de 4-cloro-3-metil-benzonitrilo (5 g, 33 mmol) en benceno (100 mL) se le agregó lentamente bromuro de isopropil-magnesio (1 M en THF, 66 mL, 66 mmol) a temperatura ambiente. Luego se calentó la solución a reflujo durante 3 horas. Después de enfriarse en un baño de hielo, se trató la mezcla de reacción cuidadosamente con HCl 6 M (52 mL). Luego se calentó a reflujo durante 2 horas con agitación mecánica vigorosa. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O (100 mL), y se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante destilación Kugelrohr (110°C a 130°C / 0,1 Torr). Las fracciones contaminadas se purificaron adicionalmente mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc).
- 10 MS (ESI): 197 [M+H]⁺, RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 7,84 (br s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 3,52 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,23 (d, 6H).

Ejemplo 18

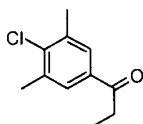
Ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico



- 15 El compuesto del título se preparó a partir del bromuro del INT 19 (síntesis más adelante) siguiendo un procedimiento análogo al de las etapas 2 y 3 del Ejemplo 4.

LC/MS método 2: MS (ESI): 387 [M+H]⁺, rt = 2,31 min.

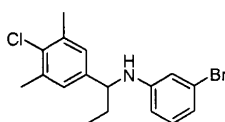
1. 1-(4-Cloro-3,5-dimetil-fenil)-propan-1-ona, INT 17



- 20 Se agregó lentamente bromuro de etil-magnesio (3M en Et₂O, 3,20 mL, 9,60 mmol) a una solución de 4-cloro-3,5-dimetil-benzonitrilo (795 mg, 4,80 mmol) en benceno (20 mL) a temperatura ambiente. Luego se calentó la mezcla a reflujo durante 3 horas, se enfrió en un baño de hielo y se la trató cuidadosamente con HCl 6 M (7,68 mL, 46,1 mmol). Esta mezcla se calentó otra vez bajo reflujo durante 2 horas. Luego se la dejó enfriar a temperatura ambiente, y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró.
- 25

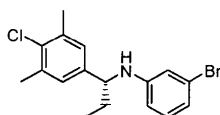
MS (ESI): 197 [M+H]⁺, RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 7,67 (s, 2H), 2,96 (q, 2H), 2,43 (s, 6H), 1,21 (t, 3H).

2. (3-bromo-fenil)-[1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propil]-amina, INT 18



- 30 A una solución de cetona del INT 17 (910 mg, 4,63 mmol), y 3-bromoanilina (0,504 mL, 4,63 mmol) en MeOH (25 mL), se le agregó decaborano (283 mg, 2,313 mmol), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc).

3. (3-bromo-fenil)-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propil]-amina, INT 19

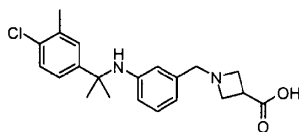


Se obtuvo el compuesto del título mediante separación quiral preparativa del INT 18 intermedio (Método A). HPLC quiral método B: $t_r = 6,28$ min, n-heptano / EtOH / MeOH (80:10:10).

5 MS (ESI): 350 $[M-H]^+$, RMN 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,0 (s, 2H), 6,91 (t, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,07 (br m, 2H), 2,35 (s, 6H), 1,76 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

Ejemplo 19

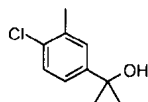
Ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó a partir de yoduro del INT 23 (síntesis más adelante) siguiendo un procedimiento análogo al de las etapas 2 y 3 del Ejemplo 4.

LC/MS método 2: MS (ESI): 373 $[M+H]^+$, $t_r = 1,94$ min.

1. 2-(4-Cloro-3-metil-fenil)-propan-2-ol, INT 20

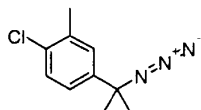


15 Se disolvió metil 4-cloro-3-metil-benzoato (12 g, 65 mmol) en THF (250 mL), y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó lentamente una solución de bromuro de metil-magnesio (Et_2O 3 M, 87 mL, 260 mmol), luego se removió el baño de hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Para completar la reacción, se destiló el Et_2O y se calentó la mezcla a reflujo durante 14 horas. Se enfrió y se detuvo luego la reacción con metanol y agua, se acidificó con HCl 2 M y se extrajo dos veces con Et_2O . Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc).

20

RMN 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,34 (d, 1H), 7,28 (cl, 1H), 7,21 (dd, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,54 (s, 6H).

2. 4-(1-Azido-1-metil-etil)-1-cloro-2-metil-benceno, INT 21

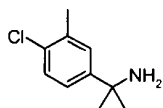


25 Se cargó un matraz con azida de sodio (4,22 g, 65 mmol), y cloroformo (250 mL). La mezcla se enfrió en un baño de hielo-sal a $-5^\circ C$. Se agregó ácido trifluoroacético (12,52 mL, 162 mmol), durante 3 min, seguido por una solución del alcohol del INT 20 (6 g, 32,5 mmol) en cloroformo (10 mL) mientras que la temperatura se mantuvo debajo de $0^\circ C$. Se agitó durante una hora la suspensión formada, luego se la dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, la suspensión acuosa espesa se convirtió en una solución turbia. Se trató la mezcla con amoníaco concentrado (25 mL), y agua (50 mL). Se separó la capa de cloroformo y se extrajo la capa acuosa una vez más con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / CH_2Cl_2).

30

UPLC: $t_r = 2,34$ min. RMN 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,31 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,60 (d, 6H).

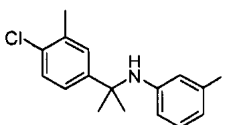
3. 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-metil-etilamina, INT 22



Una solución de azida del INT 21 (4,58 g, 21,84 mmol) en metanol (100 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente a presión atmosférica durante 6 horas en presencia de hidrato de dióxido de platino (268 mg, 1,1 mmol). Se filtró la mezcla a través de Celite y se concentró. El material crudo se utilizó sin purificación adicional.

5 UPLC: $t_r = 0,75$ min. RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 7,37 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,93 (br s, 2H), 1,47 (s, 6H).

4. [1-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-metil-etil]-(3-yodo-fenil)-amina, INT 23

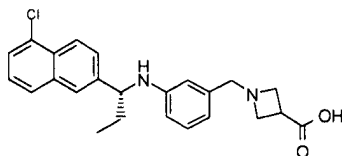


10 Se purgó una suspensión de amina del INT 22 (2,8 g, 15,24 mmol), y ter-butóxido de potasio (5,99 g, 53,4 mmol) en DME (25 mL) con argón durante 5 min. Luego, se agregaron PEPPSI-IPr® (207 mg, 0,305 mmol), y 1,3-diyodobenceno (5,03 g, 15,24 mmol) y se cerró el matraz. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se trató la mezcla cruda de reacción con Et_2O (50 mL), y se filtró. Se lavó el residuo con más Et_2O (30 mL), y se concentraron los filtrados combinados. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / CH_2Cl_2).

15 UPLC: $t_r = 2,87$ min. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 7,15 - 7,35 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,67 (t, 1H), 6,16 (dd, 1H), 4,02 (br s, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,59 (s, 6H).

Ejemplo 20

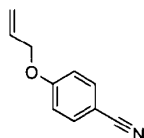
Ácido 1-{3-[(R)-1-(5-cloro-naftalen-2-il)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 2 siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 3 utilizando el INT 28 (síntesis más adelante) en la etapa 1.

LC/MS método 2: MS (ESI): 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_r = 2,15$ min.

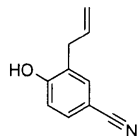
1. 4-Aliloxi-benzonitrilo, INT 24



25 A una solución de 4-hidroxibenzonitrilo (20,7 g, 169 mmol), y bromuro de alilo (27,1 g, 220 mmol) en DMF (620 mL), se le agregó Cs_2CO_3 (66,7 g, 203 mmol), y agua (0,67 mL). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. El residuo se dividió entre agua y EtOAc, y se extrajo la capa acuosa adicionalmente con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron, para producir el INT 24, el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 LC/MS método 3: MS (ESI): 160 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_r = 1,23$ min. RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 7,58 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,08 - 5,98 (m, 1H), 5,42 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,59 (d, 1H).

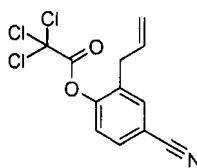
2. 3-Alil-4-hidroxi-benzonitrilo, INT 25



El INT 24 (26,9 g, 169 mmol) se calentó solo a 200°C durante 20 horas. Después de enfriar, se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc), para producir el INT 25.

- 5 LC/MS método 3: MS (ESI): 160 [M+H]⁺, rt = 1,11 min. RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 7,46 - 7,43 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,88 (d, 2H), 5,98 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,25 - 5,13 (m, 2H), (dd, 1H), 3,42 (d, 1H).

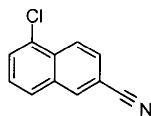
3. 2,2,2-Tricloroacetato de 2-alil-4-cianofenilo, INT 26



- 10 A una solución del INT 25 (10,0 g, 62,8 mmol) en diclorometano (450 mL), se le agregó trietilamina (7,98 g, 79 mmol), seguida por la adición gota a gota de cloruro de tricloroacetilo (14,42 g, 79 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró, para producir el INT 26, el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 15 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 7,65 - 7,62 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 5,89 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,21 - 5,18 (m, 1H), 5,14 - 5,08 (m, 1H), (dd, 1H), 3,42 (d, 1H).

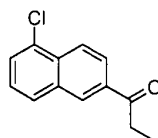
4. 5-cloro-naftalen-2-carbonitrilo, INT 27



- 20 Una solución del INT 26 (1,01 g, 3,6 mmol) en 1,2-dicloroetano desgasificado (20 mL) que contenía CuCl (14,3 mg, 0,144 mmol), y cloruro de 1,3-bis(piridin-2-ilmetil)-1H-imidazol-3-io (41,3 mg, 0,144 mmol, preparado de acuerdo con: Journal of Organometallic Chemistry (2001), Vol. 617 - 618, 546 - 560) se irradió en el reactor de microondas durante 2 horas a 200°C, y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc), para producir el INT 27.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 8,72 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,69 (t, 1H).

5. 1-(5-cloro-naftalen-2-il)-propan-1-ona, INT 28



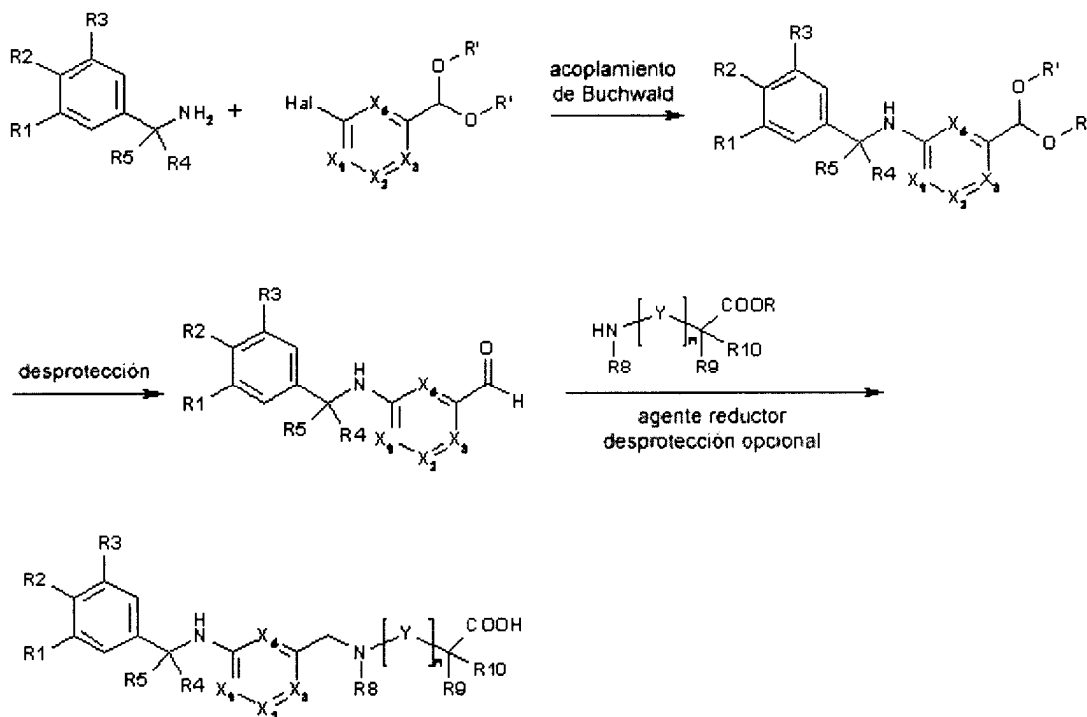
- 25
- 30 A una solución del INT 27 (2,27 g, 12,1 mmol) en benceno (37 mL), se le agregó gota a gota bromuro de etil-magnesio (3M en Et₂O, 8,07 mL, 24,2 mmol), y la mezcla resultante se puso a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó gota a gota HCl 6 M (19,4 mL), y se puso la mezcla a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, se separó la capa orgánica, y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc), para producir el INT 28.

LC/MS método 2: MS (ESI): 219 [M+H]⁺, rt = 2,85 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 8,76 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,14 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,61 (t, 1H).

De una manera alternativa, los agentes de la invención se pueden preparar mediante una secuencia de reacción que involucra el acoplamiento de Buchwald de una amina apropiada con un halobenzaldehído o halo-piridil-carbaldehído protegido apropiado, desprotección, aminación reductiva con un amino éster o aminoácido apropiado, seguida por una etapa de desprotección opcional, como se muestra en el Esquema 3 a continuación:

5

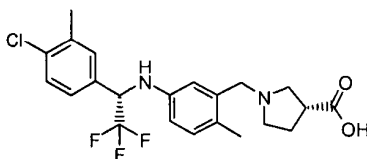
Esquema 3:



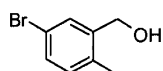
Los siguientes compuestos se elaboraron de acuerdo con el Esquema de reacción 3 indicado anteriormente:

10 **Ejemplo 21**

Ácido (R)-1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico



1. (5-bromo-2-metil-fenil)-metanol, INT 29

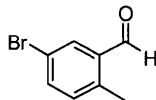


15 A una solución de ácido 5-bromo-2-metilbenzoico (25,00 g, 116 mmol) en THF (250 mL) a 0°C, se le agregó complejo de borano-sulfuro de dimetilo (2,0 M en THF, 87 mL, 174 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se enfrió a 0°C, y se detuvo por medio de la adición gota a gota de metanol (100 mL) en un lapso de 15 min. Se agitó la mezcla a 0°C durante 15 min y se concentró. Se absorbió el residuo en EtOAc, y se lavó con HCl 1 M, NaHCO₃ acuoso saturado, y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró, para producir el INT 29.

20

MS (ESI): 199 [M-H]⁻. RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 7,53 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,00 (s, 1H).

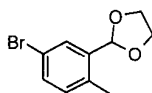
2. 5-Bromo-2-metil-benzaldehído, INT 30



- 5 A una solución del INT 29 (19,3 g, 96 mmol) en dioxano (800 mL), se le agregó dióxido de manganeso (50,2 g, 577 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 3 horas. La mezcla se filtró sobre Celite, y el filtrado se concentró, para producir el INT 30.

MS (ESI): 197 [M-H]⁻. RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 10,23 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 2,63 (s, 3H).

3. 2-(5-Bromo-2-metil-fenil)-[1,3]-dioxolano, INT 31



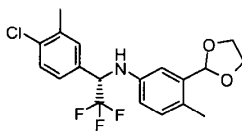
10

A una solución del INT 30 (17,3 g, 87 mmol) en tolueno (505 mL), se le agregó etano-1,2-diol (24,3 mL, 436 mmol), seguido por monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,83 g, 4,36 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 130°C durante 21 horas. La mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 veces), y salmuera (2 veces). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. Se purificó el residuo mediante destilación Kugelrohr para producir el INT 31.

15

MS (ESI): 243 [M+H]⁺, RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 7,70 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,18 - 4,03 (m, 4H), 2,38 (s, 3H).

4. [(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etil]-(3-[1,3]-dioxolan-2-il-4-metil-fenil)-amina, INT 32



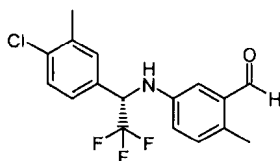
- 20 Se absorbió clorhidrato de (S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etil-amina (5,00 g, 19,22 mmol) en EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua (3 veces), y salmuera (2 veces). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. A una solución del residuo y bromuro del INT 31 (6,08 g, 24,99 mmol) en tolueno (83 mL), y ter-butanol (33 mL), se le agregó XPhos (1,83 g, 3,84 mmol), seguido por Cs₂CO₃ (18,79 g, 57,67 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min y se agregó Pd(OAc)₂ (0,43 g, 1,92 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con H₂O (3 veces). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (2 veces), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (heptano / EtOAc), para proporcionar el INT 32.

25

30

MS (ESI): 386 [M+H]⁺, RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 7,37 - 7,32 (m, 2H), 7,22 (br d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,87 (q, 1H), 4,30 (br s, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

5. 5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-benzaldehído, INT 33



A una solución de acetal del INT 32 (4,91 g, 12,73 mmol) en THF (127 mL) a 0°C, se le agregó HCl (2 M en H₂O, 25,5 mL, 50,92 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 100 min. Se diluyó la mezcla

con EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 veces), agua (2 veces), y salmuera (1 vez). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró, para producir el INT 33.

MS (ESI): 342 [M+H]⁺, RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 10,23 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 4,92 (q, 1H), 4,43 (br s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

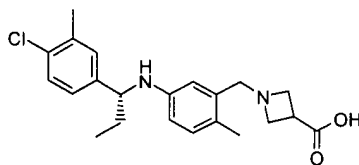
5 6. Ácido (R)-1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico

A una solución de aldehído del INT 33 (2,50 g, 7,32 mmol), y ácido (R)-pirrolidin-3-carboxílico (0,93 g, 8,05 mmol) en metanol (74 mL), se le agregó HOAc (0,42 mL, 7,32 mmol), seguido por PS-CNBH₃ (2,5 mmol / g, 2,93 g, 7,32 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla a través de Celite. Se concentró el filtrado. Se absorbió el residuo en EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y agua. 10 Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc (2 veces). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ / MeOH), para proporcionar el compuesto del título del Ejemplo 21.

15 LC/MS método 2: MS (ESI): 441 [M+H]⁺, rt = 1,93 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,65 (br s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 5,50 - 5,40 (m, 1H), 3,44 (br s, 2H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,49 - 2,42 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,98 - 1,91 (m, 2H).

Ejemplo 22

Ácido 1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico

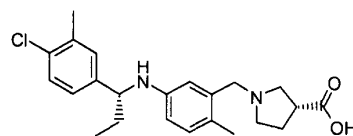


20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3 siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 21 utilizando clorhidrato de (R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamina en la etapa 4 y ácido azetidín-3-carboxílico en la etapa 6.

LC/MS método 2: MS (ESI): 387 [M+H]⁺, rt = 2,05 min.

Ejemplo 23

25 Ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico

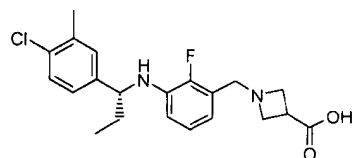


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3 siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 21 utilizando clorhidrato de (R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamina en la etapa 4.

LC/MS método 2: MS (ESI): 401 [M+H]⁺, rt = 2,07 min.

30 **Ejemplo 24**

Ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-fluoro-bencil}-azetidín-3-carboxílico

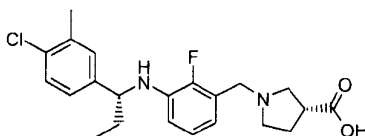


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3 siguiendo un procedimiento análogo al de las etapas 3 a 6 del Ejemplo 21 utilizando 3-bromo-2-fluoro-benzaldehído en la etapa 3, clorhidrato de (R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamina en la etapa 4 y ácido azetidín-3-carboxílico en la etapa 6.

LC/MS método 2: MS (ESI): 391 [M+H]⁺, rt = 2,08 min.

5 Ejemplo 25

Ácido (R)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-fluoro-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico

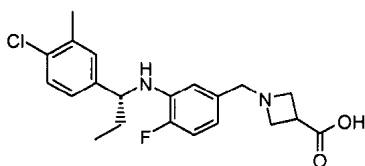


10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3 siguiendo un procedimiento análogo al de las etapas 3 a 6 del Ejemplo 21 utilizando 3-bromo-2-fluoro-benzaldehído en la etapa 3 y clorhidrato de (R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamina en la etapa 4.

LC/MS método 2: MS (ESI): 405 [M+H]⁺, rt = 2,12 min.

Ejemplo 26

Ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-4-fluoro-bencil}-azetidín-3-carboxílico

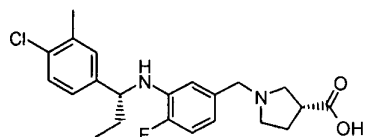


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3 siguiendo un procedimiento análogo al de las etapas 3 a 6 del Ejemplo 21 utilizando 3-bromo-4-fluoro-benzaldehído en la etapa 3, clorhidrato de (R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamina en la etapa 4 y ácido azetidín-3-carboxílico en la etapa 6.

LC/MS método 2: MS (ESI): 391 [M+H]⁺, rt = 2,00 min.

Ejemplo 27

20 Ácido (R)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-4-fluoro-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico

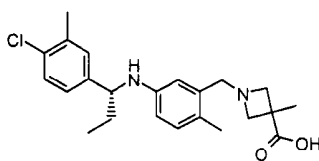


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3 siguiendo un procedimiento análogo al de las etapas 3 a 6 del Ejemplo 21 utilizando 3-bromo-4-fluoro-benzaldehído en la etapa 3 y clorhidrato de (R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamina en la etapa 4.

25 LC/MS método 2: MS (ESI): 405 [M+H]⁺, rt = 2,02 min.

Ejemplo 28

Ácido 1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-3-metil-azetidín-3-carboxílico

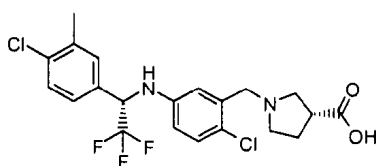


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3 siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 21 utilizando clorhidrato de (R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamina en la etapa 4 y el INT 14 en la etapa 6, seguido por una desprotección mediada por LiOH.

5 LC/MS método 2: MS (ESI): 401 [M+H]⁺, rt = 2,11 min.

Ejemplo 29

Ácido (R)-1-{2-cloro-5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-benzil}-pirrolidin-3-carboxílico

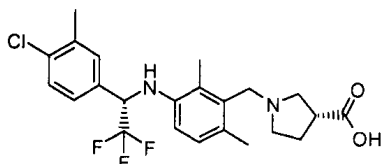


10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3 siguiendo un procedimiento análogo al de las etapas 2 a 6 del Ejemplo 21 utilizando 5-bromo-2-cloro-bencilalcohol en la etapa 2.

LC/MS método 2: MS (ESI): 461 [M+H]⁺, rt = 2,07 min.

Ejemplo 30

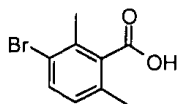
Ácido (R)-1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2,6-dimetilbenzil}-pirrolidin-3-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 21, utilizando el INT 34 (síntesis más adelante) en la etapa 1.

LC/MS método 2: MS (ESI): 455 [M+H]⁺, rt = 2,17 min.

1. Ácido 3-bromo-2,6-dimetil-benzoico, INT 34

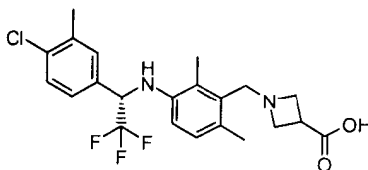


20 A una solución de ácido 2,6-dimetil-benzoico (25,00 g, 166 mmol) en HOAc (432 mL), se le agregó NaOAc (16,39 g, 200 mmol), seguido por bromo (11,2 mL, 216 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla sobre agua helada (800 mL), y se agitó durante 20 min. Se filtró el sólido, se lavó con H₂O, y se secó a 50°C al vacío, para producir el INT 34.

25 MS (ESI): 227 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 13,40 (br s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 31

Ácido 1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2,6-dimetil-bencil}-azetidín-3-carboxílico

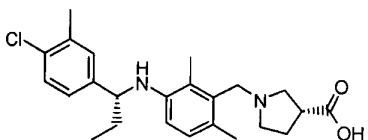


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 21, utilizando el INT 34 en la etapa 1, y ácido azetidín-3-carboxílico en la etapa 6.

5 LC/MS método 2: MS (ESI): 441 [M+H]⁺, rt = 2,15 min.

Ejemplo 32

Ácido (R)-1-[3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2,6-dimetil-bencil]-pirrolidín-3-carboxílico

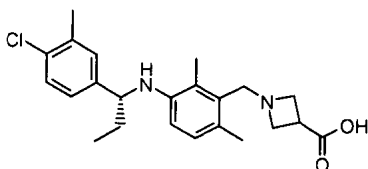


10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 21, utilizando el INT 34 en la etapa 1, y clorhidrato de (R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamina en la etapa 4.

LC/MS método 2: MS (ESI): 415 [M+H]⁺, rt = 2,32 min.

Ejemplo 33

Ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2,6-dimetil-bencil}-azetidín-3-carboxílico

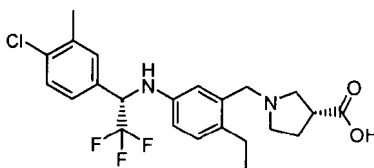


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 21, utilizando el INT 34 en la etapa 1, clorhidrato de (R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamina en la etapa 4, y ácido azetidín-3-carboxílico en la etapa 6.

LC/MS método 2: MS (ESI): 401 [M+H]⁺, rt = 2,26 min.

Ejemplo 34

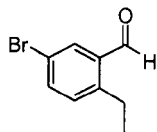
20 Ácido (R)-1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-etil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al de las etapas 3 a 6 del Ejemplo 21, utilizando el aldehído del INT 35 (síntesis más adelante) en la etapa 3.

LC/MS método 2: MS (ESI): 455 [M+H]⁺, rt = 2,19 min.

1. 5-Bromo-2-etil-benzaldehído, INT 35

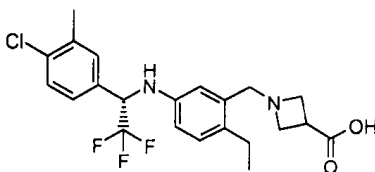


5 A una solución de 2-etil-benzaldehído (5,00 g, 37,3 mmol) en CH₂Cl₂ (23 mL) se le agregó cuidadosamente AlCl₃ (8,70 g, 65,2 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C, y se agregó una solución de bromo (1,9 mL, 37,2 mmol) en CH₂Cl₂ (23 mL), durante 6 horas. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla sobre una mezcla de hielo/agua y se agitó durante 10 min. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 veces).
10 Se lavaron las capas orgánicas combinadas con HCl 2 M, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (heptano / EtOAc), para proporcionar el INT 35.

MS (ESI): 211 [M-H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 10,24 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 3,01 (q, 2H), 1,28 (t, 3H).

Ejemplo 35

Ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico

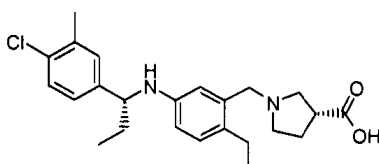


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al de las etapas 3 a 6 del Ejemplo 21, utilizando el aldehído del INT 35 en la etapa 3, y ácido azetidín-3-carboxílico en la etapa 6.

LC/MS método 2: MS (ESI): 441 [M+H]⁺, rt = 2,16 min.

20 **Ejemplo 36**

Ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-etil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico

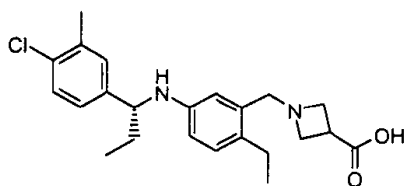


25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al de las etapas 3 a 6 del Ejemplo 21, utilizando el aldehído del INT 35 en la etapa 3, y clorhidrato de (R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamina en la etapa 4.

LC/MS método 2: MS (ESI): 415 [M+H]⁺, rt = 2,22 min.

Ejemplo 37

Ácido 1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico

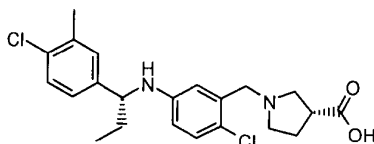


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al de las etapas 3 a 6 del Ejemplo 21, utilizando el aldehído del INT 35 en la etapa 3, clorhidrato de (R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamina en la etapa 4, y ácido azetidín-3-carboxílico en la etapa 6.

5 LC/MS método 2: MS (ESI): 401 [M+H]⁺, rt = 2,20 min.

Ejemplo 38

Ácido (R)-1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico

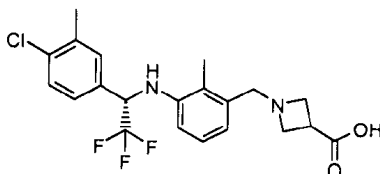


10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al de las etapas 2 a 6 del Ejemplo 21, utilizando 5-bromo-2-cloro-bencilalcohol en la etapa 2, y clorhidrato de (R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamina en la etapa 4.

LC/MS método 2: MS (ESI): 421 [M+H]⁺, rt = 2,13 min.

Ejemplo 39

Ácido 1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico



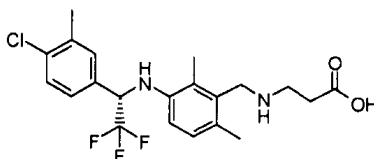
15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 21, utilizando ácido 3-bromo-2-metil-benzoico en la etapa 1, y ácido azetidín-3-carboxílico en la etapa 6.

LC/MS método 2: MS (ESI): 427 [M+H]⁺, rt = 2,03 min.

20 Ejemplo 40

Ácido 3-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2,6-dimetil-bencilamino}-propiónico

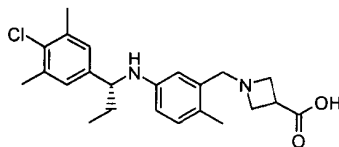


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 21, utilizando el INT 34 en la etapa 1, y ácido 3-amino-propiónico en la etapa 6.

LC/MS método 2: MS (ESI): 429 [M+H]⁺, rt = 2,13 min.

Ejemplo 41

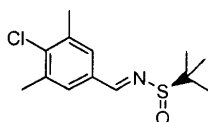
Ácido 1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 21, utilizando la amina del INT 38 (síntesis más adelante) en la etapa 4, y ácido azetidín-3-carboxílico en la etapa 6.

LC/MS método 2: MS (ESI): 401 [M+H]⁺, rt = 2,20 min.

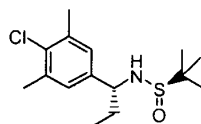
1. 1-(4-Cloro-3,5-dimetil-fenil)-met-(E)-ilidenamida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, INT 36



- 10 Se trató una solución de 4-cloro-3,5-dimetil-benzaldehído (6,04 g, 35,8 mmol), y (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (4,78 g, 39,4 mmol) en tolueno (110 mL), con isopropóxido de titanio (IV) (15,74 mL, 53,7 mmol). Se agitó la mezcla a 50°C durante 24 horas. Luego se la detuvo con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% (100 mL), y se filtró a través de Celite. Se lavó la torta del filtro con Et₂O (250 mL). Se lavaron las capas orgánicas con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc).
- 15

UPLC: rt = 2,32 min. RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 8,49 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 2,44 (s, 6H), 1,26 (s, 9H).

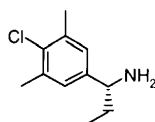
2. [(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, INT 37



- 20 A una solución de dimetil-zinc (1,7 M en tolueno, 10,95 mL, 21,89 mmol), se le agregó gota a gota una solución de bromuro de etil-magnesio (Et₂O 3 M, 6,44 mL, 19,32 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 15 min. En un matraz separado, se enfrió una solución del INT 36 (3,5 g, 12,88 mmol) en THF (100 mL) en un baño de hielo seco bajo atmósfera de argón a -78°C. A esta temperatura, se agregó gota a gota la solución de organozincato anterior, durante un período de aproximadamente 30 min. Se continuó la agitación durante otros 90 min antes de detener primero la mezcla resultante cuidadosamente con una solución de cloruro de amonio al 10% (40 mL), y luego agua (50 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y se extrajo entonces con Et₂O (200 mL). Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc).
- 25

UPLC: rt = 2,06 min. RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 7,01 (s, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,30 (br d, 1H), 2,37 (s, 6H), 2,01 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,22 (s, 9H), 0,80 (t, 3H).

- 30 3. (R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamina, INT 38

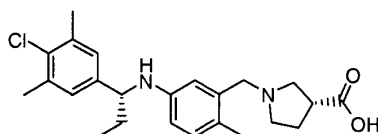


- 5 Se trató una solución del compuesto intermedio INT 37 (3,4 g, 11,26 mmol) en metanol (75 mL) con HCl (4 M en dioxano, 5,63 mL, 22,53 mmol), y se agitó durante la noche. Después de la evaporación de los solventes, se obtuvo un sólido de color blanco, el cual se lavó con Et₂O. Se disolvió luego el sólido en agua, se acidificó ligeramente con HCl 2 M, y se lavó con EtOAc. Se separó la capa acuosa, y el pH se ajustó aproximadamente en 11 utilizando NaOH 2 M, seguido por extracción con Et₂O (3 veces). Las capas de Et₂O se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron.

UPLC: rt = 1,00 min. RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 7,05 (s, 2H), 3,75 (m, 1H), 2,39 (s, 6H), 2,06 (br s, 2H), 1,69 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

Ejemplo 42

- 10 Ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico

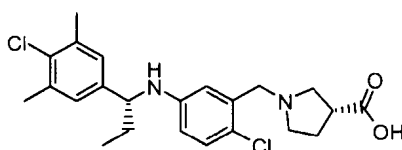


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 21, utilizando la amina del INT 38 en la etapa 4.

LC/MS método 2: MS (ESI): 415 [M+H]⁺, rt = 2,25 min.

15 Ejemplo 43

- Ácido (R)-1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico

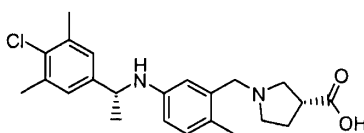


- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al de las etapas 2 a 6 del Ejemplo 21, utilizando el 5-bromo-2-cloro-bencilalcohol en la etapa 2, y la amina del INT 38 en la etapa 4.

LC/MS método 2: MS (ESI): 435 [M+H]⁺, rt = 2,28 min.

Ejemplo 44

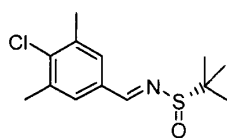
- Ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-etilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico



- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 21, utilizando la amina del INT 41 (síntesis más adelante) en la etapa 4.

LC/MS método 2: MS (ESI): 401 [M+H]⁺, rt = 2,07 min.

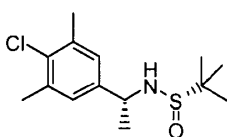
1. 1-(4-Cloro-3,5-dimetil-fenil)-met-(E)-ilidenamida del ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico, INT 39



5 Se trató una solución de 4-cloro-3,5-dimetil-benzaldehído (2 g, 11,86 mmol), y (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,58 g, 13,05 mmol) en tolueno (35 mL), con isopropóxido de titanio (IV) (5,27 mL, 17,79 mmol). Se agitó la mezcla a 50°C durante 24 horas. Luego se la detuvo con una solución de bicarbonato de sodio al 10% (50 mL), y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc).

UPLC: $t_r = 2,29$ min. RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 8,49 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 2,44 (s, 6H), 1,26 (s, 9H).

2. [(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-etil]-amida del ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico, INT 40



10

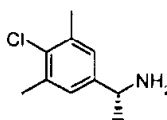
Se enfrió una solución del INT 39 (4 g, 14,72 mmol) en CH_2Cl_2 ; (150 mL) a -50°C. A esta solución se le agregó bromuro de metil-magnesio (Et_2O 3 M, 9,8 mL, 29,4 mmol) a una velocidad tal que la temperatura no excediera de -48°C. Se continuó la agitación a esta temperatura durante 6 horas.

15 La UPLC mostró una conversión de aproximadamente el 30%. La mezcla se almacenó en un congelador a -25°C durante 3 días. La conversión fue de aproximadamente el 60%. Se agregó otra porción de bromuro de metil-magnesio (3 M en Et_2O , 9,8 mL, 29,4 mmol), y se mantuvo la mezcla durante otras 24 horas en el congelador. Difícilmente se pudo detectar cualquier cambio en la conversión. Por consiguiente, se detuvo la mezcla de reacción fría con una solución saturada de cloruro de amonio. Se separó la capa orgánica, y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (250 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de cloruro de amonio al 5%, agua, una solución de bicarbonato de sodio al 10%, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc).

20

MS(ESI): 288,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 7,03 (s, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,28 (br s, 1H), 2,36 (s, 6H), 1,49 (d, 3H), 1,20 (s, 9H).

3. (R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-etilamina, INT 41



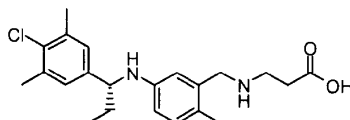
25

30 Se trató una solución del INT 40 (2,3 g, 8 mmol) en metanol (50 mL) con HCl (4 M en dioxano, 4 mL, 16 mmol), y se agitó durante la noche. Después de la evaporación de los solventes, se obtuvo un sólido, el cual se lavó con Et_2O . El sólido se disolvió entonces en agua, se acidificó ligeramente con HCl 2 M, y se lavó con EtOAc. Se separó la capa acuosa, y el pH se ajustó a aproximadamente en 11 utilizando NaOH 2 M, seguido por extracción con Et_2O (3 veces). Se combinaron las capas de Et_2O , se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron.

UPLC: $t_r = 0,87$ min. RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 7,10 (s, 2H), 4,08 (m, 1H), 2,39 (s, 6H), 2,33 (br s, 2H), 1,41 (d, 3H).

Ejemplo 45

Ácido 3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencilamino}-propiónico

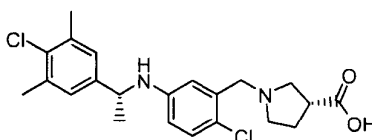


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 21, utilizando la amina del INT 38 en la etapa 4, y ter-butil éster del ácido 3-amino-propiónico en la etapa 6, seguido por una disociación del éster inducida por HCl / dioxano.

LC/MS método 2: MS (ESI): 389 [M+H]⁺, rt = 2,21 min.

5 Ejemplo 46

Ácido (R)-1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-etilamino]-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico



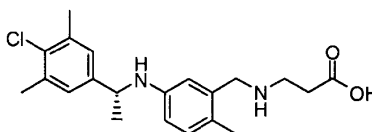
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al de las etapas 2 a 6 del Ejemplo 21, utilizando 5-bromo-2-cloro-bencilalcohol en la etapa 2, y la amina del INT 41 en la etapa 4.

10

LC/MS método 2: MS (ESI): 421 [M+H]⁺, rt = 2,09 min.

Ejemplo 47

Ácido 3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-etilamino]-2-metil-bencilamino}-propiónico

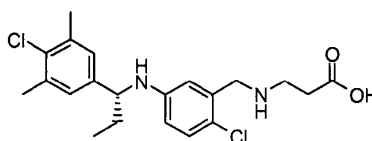


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 21, utilizando la amina del INT 41 en la etapa 4, y ter-butil éster del ácido 3-amino-propiónico en la etapa 6, seguido por una disociación del éster inducida por HCl / dioxano.

LC/MS método 2: MS (ESI): 375 [M+H]⁺, rt = 2,08 min.

Ejemplo 48

20 Ácido 3-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencilamino}-propiónico



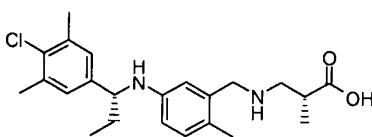
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al de las etapas 2 a 6 del Ejemplo 21, utilizando 5-bromo-2-cloro-bencilalcohol en la etapa 2, la amina del INT 38 en la etapa 4, y ter-butil éster del ácido 3-amino-propiónico en la etapa 6, seguido por una disociación del éster inducida por HCl / dioxano.

25

LC/MS método 2: MS (ESI): 395 [M+H]⁺, rt = 2,08 min.

Ejemplo 49

Ácido (R)-3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencilamino}-2-metil-propiónico

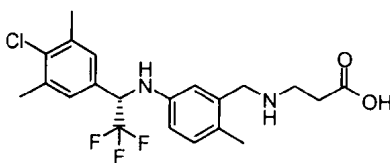


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 21, utilizando la amina del INT 38 en la etapa 4, y el metil éster del ácido (R)-3-amino-2-metil-propiónico en la etapa 6, seguido por una disociación del éster inducida por LiOH.

- 5 LC/MS método 1: MS (ESI): 403 [M+H]⁺, rt = 2,42 min.

Ejemplo 50

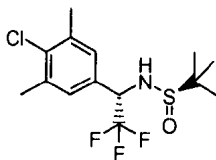
Ácido 3-{5-[(S)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencilamino}-propiónico



- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 21, utilizando la amina del INT 43 (síntesis más adelante) en la etapa 4, y el ter-butil éster del ácido 3-amino-propiónico en la etapa 6, seguido por una disociación del éster inducida por HCl / dioxano.

LC/MS método 1: MS (ESI): 429,1 [M+H]⁺, rt = 2,27 min.

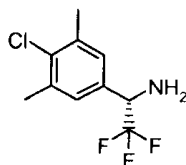
1. [(S)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, INT 42



- 15 Se agregó una solución de TMS-CF₃ (0,737 mL, 4,99 mmol) en THF (15 mL), a una solución de TBAT (2,469 g, 4,57 mmol), y el INT 36 (1,13 g, 4,16 mmol) en THF (60,0 mL) a -65°C. Se continuó la agitación durante 3 horas. Se agregó otra porción de TBAT (200 mg, 0,37 mmol). Después de 2 horas más, se agregó más TMS-CF₃ (0,369 mL, 2,50 mmol). La suspensión se tornó en una solución transparente, la cual se detuvo con una solución saturada de cloruro de amonio, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc).
- 20

MS(ESI): 342 [M+H]⁺, UPLC: rt = 2,06 min.

2. (S)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etil-amina, INT 43

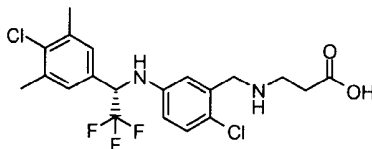


- 25 Se trató una solución del INT 42 (860 mg, 2,52 mmol) en metanol (40 mL) con HCl (4 M en dioxano, 1,26 mL, 5,04 mmol), y se agitó durante el fin de semana. Después de la evaporación de los solventes, se obtuvo un sólido, el cual se trituroó con Et₂O. El sólido se disolvió luego en agua y se ajustó el pH aproximadamente en 9 utilizando una solución de carbonato de sodio al 10%. Se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron.

MS(ESI): 238 [M+H]⁺, UPLC: rt = 1,36 min.

Ejemplo 51

Ácido 3-{2-cloro-5-[(S)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencilamino}-propiónico

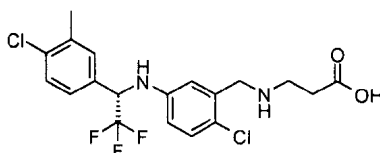


- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al de las etapas 2 a 6 del Ejemplo 21, utilizando 5-bromo-2-cloro-bencilalcohol en la etapa 2, la amina del INT 43 en la etapa 4, y el ter-butil éster del ácido 3-amino-propiónico en la etapa 6, seguido por una disociación del éster inducida por HCl / dioxano.

LC/MS método 2: MS (ESI): 448.9 [M+H]⁺, rt = 2,19 min.

Ejemplo 52

- 10 Ácido 3-{2-cloro-5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencilamino}-propiónico

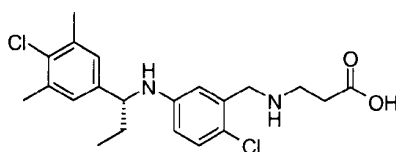


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al de las etapas 2 a 6 del Ejemplo 21, utilizando 5-bromo-2-cloro-bencilalcohol en la etapa 2, y ácido 3-amino-propiónico en la etapa 6.

- 15 LC/MS método 2: MS (ESI): 435 [M+H]⁺, rt = 2,09 min.

Ejemplo 53

Ácido 3-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencilamino}-propiónico

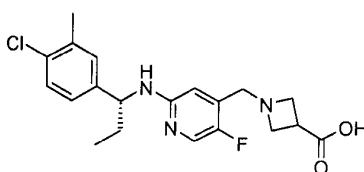


- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al de las etapas 2 a 6 del Ejemplo 21, utilizando 5-bromo-2-cloro-bencilalcohol en la etapa 2, la amina del INT 38 en la etapa 4, y ácido 3-amino-propiónico en la etapa 6.

LC/MS método 2: MS (ESI): 409 [M+H]⁺, rt = 2,24 min.

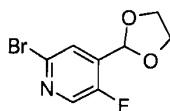
Ejemplo 54

Ácido 1-{2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-5-fluoro-piridin-4-ilmetil}-azetidín-3-carboxílico



25

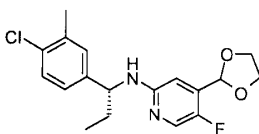
1. 2-Bromo-4-[1,3]-dioxolan-2-il-5-fluoro-piridina, INT 44



- 5 Se puso en reflujo una mezcla de 2-bromo-5-fluoro-isonicotinaldehído (495 mg, 2,43 mmol), etilenglicol (0,27 mL, 4,85 mmol), y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (508 mg, 2,67 mmol) en tolueno (13,5 mL), durante 4 horas. Se concentró la mezcla y se absorbió en CH₂Cl₂, se lavó con NaOH 1 M, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc), para producir el INT 44.

LC/MS método 4: MS (ESI): 249 [M+H]⁺, rt = 0,89 min. RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 8,25 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 4H).

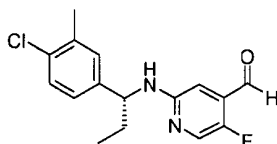
2. [(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propil]-(4-[1,3]-dioxolan-2-il-5-fluoro-piridin-2-il)-amina, INT 45



- 10 A una solución del INT 44 (370 mg, 1,492 mmol), clorhidrato de (R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamina (394 mg, 1,790 mmol), y ter-butóxido de sodio (344 mg, 3,58 mmol) en tolueno desgasificado (5,8 mL), se le agregaron Pd₂(dba)₃ (68,3 mg, 0,075 mmol), y BINAP (93 mg, 0,149 mmol), y se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 5 horas. La mezcla se diluyó en EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc), para producir el INT 45.

15 LC/MS método 4: MS (ESI): 351 [M+H]⁺, rt = 1,31 min. RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 7,91 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,19 - 7,17(m,1H), 7,08 (dd, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,43 (q, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,90 - 1,73 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

- 20 3. 2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-5-fluoro-piridin-4-carbaldehído, INT 46



- 25 Se disolvió el INT 45 (500 mg, 1,43 mmol) en THF (20 mL), y se agregó HBr (al 33% en AcOH, 15 equivalentes). Se agitó la mezcla resultante a 70°C hasta que se completó la reacción. Se detuvo la mezcla con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc), para producir el INT 46.

LC/MS método 4: MS (ESI): 307 [M+H]⁺, rt = 1,36 min. RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 10,23 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,44 (q, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,89 - 1,75 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

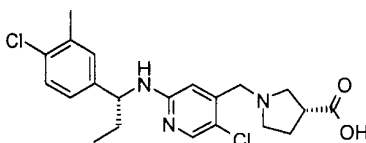
4. Ácido 1-{2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-5-fluoro-piridin-4-ilmetil}-azetidín-3-carboxílico

- 30 A una solución del INT 46 (288 mg, 0,94 mmol), y ácido azetidín-3-carboxílico (114 mg, 1,13 mmol) en metanol (9 mL), se le agregó AcOH (0,054 mL, 0,989 mmol), seguido por PS-CN₃H₃ (3,5 mmol/g, 540 mg, 1,88 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite. Se concentró el filtrado, y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (H₂O / CH₃CN), para producir el 54.

- 35 LC/MS método 2: MS (ESI): 392 [M+H]⁺, rt = 1,80 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 7,72 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,62 (q, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 0,84 (t, 3H).

Ejemplo 55

Ácido (R)-1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-ilmetil}-pirrolidin-3-carboxílico

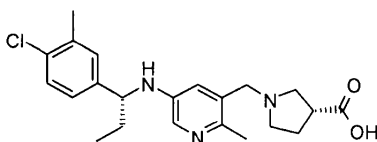


El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 54, utilizando 2-bromo-5-cloro-isonicotinaldehído y 1,3-propanodiol en la etapa 1, y ácido (R)-pirrolidin-3-carboxílico en la etapa 4.

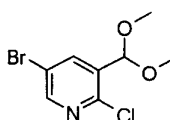
5 LC/MS método 2: MS (ESI): 422 [M+H]⁺, rt = 1,96 min.

Ejemplo 56

Ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-piridin-3-ilmetil}-pirrolidin-3-carboxílico



1. 5-bromo-2-cloro-3-dimetoxi-metil-piridina, INT 47

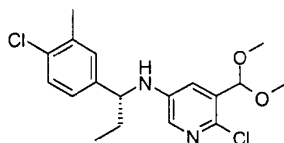


10

Se puso a refluxo una mezcla de 5-bromo-2-cloro-nicotinaldehído (981 mg, 2,43 mmol), trimetil orto-formato (1,46 mL, 13,4 mmol), y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (42,3 mg, 0,222 mmol) en metanol (18 mL), durante 16 horas. La mezcla se diluyó en CH₂Cl₂ y se lavó con carbonato de potasio acuoso al 10% y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 LC/MS método 2: MS (ESI): 267 [M+H]⁺, rt = 2,23 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 8,59 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,32 (2d, 6H).

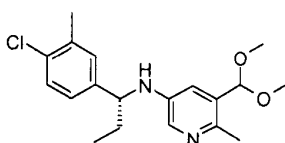
2. (6-Cloro-5-dimetoximetil-piridin-3-il)-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propil]-amina, INT 48



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar a aquél para el INT 45, partiendo del INT 47.

20 LC/MS método 2: MS (ESI): 369 [M+H]⁺, rt = 3,10 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 7,59 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,25 (t, 1H), 4,72 (q, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,83 - 1,58 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

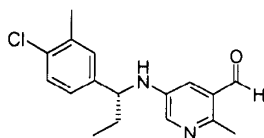
3. [(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propil]-[5-dimetoximetil-6-metil-piridin-3-il]-amina, INT 49



Se disolvió una mezcla del INT 48 (250 mg, 0,677 mmol), y Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (16,6 mg, 0,020 mmol) en dioxano desgasificado (7 mL), y se agregó ZnMe₂ (2 M en tolueno, 1,02 mL, 2,04 mmol). La mezcla se agitó en un recipiente sellado a 100°C durante la noche. Después de enfriarse, se detuvo la mezcla con unas cuantas gotas de MeOH, y se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (ciclohexano / EtOAc), para producir el INT 49.

LC/MS método 4: MS (ESI): 349 [M+H]⁺, rt = 1,09 min. RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 7,76 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,18 (q, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,90 - 1,72 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

10 4. 5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-piridin-3-carbaldehído, INT 50



Se calentó INT 49 (184 mg, 0,527 mmol) a 80°C en HCl 1 M (2,6 mL) durante 2 horas. Se enfrió la mezcla y se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, y se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC/MS método 4: MS (ESI): 303 [M+H]⁺, rt = 1,17 min.

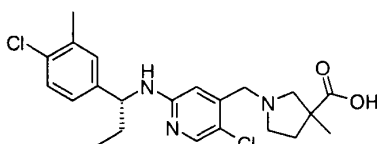
5. Ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-piridin-3-ilmetil}-pirrolidin-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del INT 50 mediante un procedimiento análogo al de la etapa 4 del 54, utilizando el ácido (R)-pirrolidin-3-carboxílico.

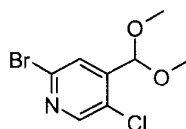
20 LC/MS método 2: MS (ESI): 402 [M+H]⁺, rt = 1,41 min.

Ejemplo 57

Ácido 1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-ilmetil}-3-metil-pirrolidin-3-carboxílico

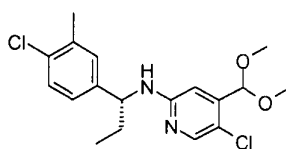


1. 2-Bromo-5-cloro-4-dimetoxi-metil-piridina, INT 51



Se puso a reflujo una mezcla de 2-bromo-5-cloro-nicotinaldehído (3,00 g, 13,6 mmol), trimetil orto-formato (4,48 mL, 40,8 mmol), y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (129 mg, 0,680 mmol) en MeOH (55 mL), durante 16 horas. La mezcla se diluyó en CH₂Cl₂ y se lavó con carbonato de potasio acuoso al 10% y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS método 2: MS (ESI): 267 [M+H]⁺, rt = 2,22 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 8,53 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,31 (2d, 6H).

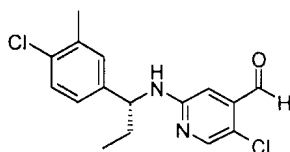
2. (5-Cloro-4-dimetoximetil-piridin-2-il)-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propil]-amina, INT 52



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo a aquél del INT 45, partiendo del INT 51.

5 LC/MS método 2: MS (ESI): 369 [M+H]⁺, rt = 3,07 min, RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 7,86 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,72 (q, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,75 - 1,62 (m, 2H), 0,84 (t, 3H).

3. 5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-piridin-3-carbaldehído, INT 53



10 Se calentó el INT 52 (200 mg, 0,542 mmol) a 80°C en HCl 1 M (2,7 mL) durante 2 horas. Se enfrió la mezcla y se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, y se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC/MS método 2: MS (ESI): 323 [M+H]⁺, rt = 3,07 min.

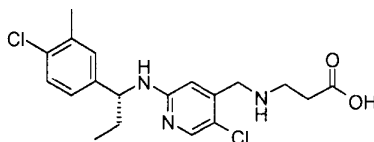
4. Ácido 1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-ilmetil}-3-metil-pirrolidin-3-carboxílico

15 A una solución del INT 53 (263 mg, 0,814 mmol), y ácido 3-metil-pirrolidin-3-carboxílico (105 mg, 0,814 mmol) en MeOH (7 mL), se le agregó AcOH (48,9 mg, 0,814 mmol), seguido por PS-CN₃BH₃ (3,5 mmol/g, 462 mg, 1,62 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite. Se concentró el filtrado, y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (H₂O / CH₃CN), para producir el 57.

20 LC/MS método 2: MS (ESI): 436 [M+H]⁺, rt = 2,13 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 12,35 (br s, 1H), 7,81 (2s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,61 (2s, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,48 (d, 1H), 2,91 (dd, 1H), 2,59 - 2,39 (m, 2H), 2,36 - 2,22 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,70 - 1,62 (m, 1H), 1,57 - 1,50 (m, 1H), 1,26 (2s, 3H), 0,85 (t, 3H).

Ejemplo 58

Ácido 3-({5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-ilmetil}-amino)-propiónico

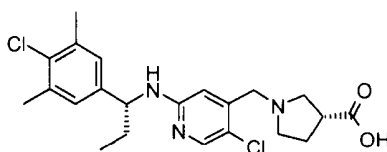


25 Se preparó el compuesto del título mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 57, utilizando clorhidrato de ter-butil éster del ácido 3-amino-propiónico en la etapa 4, y con una etapa de desprotección adicional inducida por HCl.

30 LC/MS método 2: MS (ESI): 396 [M+H]⁺, rt = 1,94 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 9,16 (br s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,81 - 1,65 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

Ejemplo 59

Ácido (R)-1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-piridin-4-ilmetil}-pirrolidin-3-carboxílico

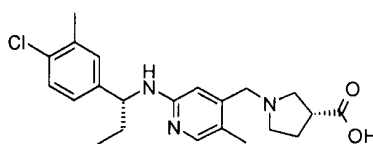


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 57, utilizando el INT 38 en la etapa 2, y ácido (R)-pirrolidín-3-carboxílico en la etapa 4.

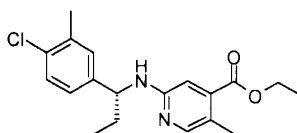
LC/MS método 2: MS (ESI): 436 [M+H]⁺, rt = 2,13 min.

5 Ejemplo 60

Ácido (R)-1-((R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-5-metil-piridin-4-ilmetil]-pirrolidín-3-carboxílico



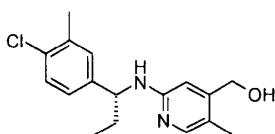
1. (5-Cloro-4-dimetoximetil-piridin-2-il)-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propil]-amina, INT 54



- 10 A una solución de etil éster del ácido 2-cloro-5-metil-piridin-4-carboxílico (750 mg, 3,76 mmol), clorhidrato de (R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamina (992 mg, 4,51 mmol), y ter-butóxido de sodio (867 mg, 9,02 mmol) en tolueno desgasificado (54 mL), se le agregó Pd₂(dba)₃ (172 mg, 0,188 mmol), y BINAP (234 mg, 0,378 mmol), y se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc), para producir el INT 54.
- 15

LC/MS método 4: MS (ESI): 347 [M+H]⁺, rt = 1,36 min. RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 7,96 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,85 (t, 1H), 4,46 (q, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,91 - 1,75 (m, 2H), 1,34 (t, 3H), 0,95 (t, 3H).

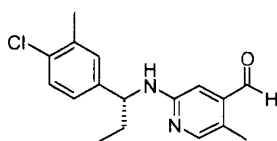
2. 5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-piridin-3-carbaldehído, INT 55



- 20 Se disolvió el INT 54 (380 mg, 1,096 mmol) en THF, y se enfrió a 0°C. Se agregó gota a gota LiAlH₄ (1 M en THF, 3,29 mL, 3,29 mmol), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Se detuvo la mezcla con agua y NaOH 1 M. Se extrajo la mezcla con EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 25 LC/MS método 2: MS (ESI): 305 [M+H]⁺, rt = 1,69 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 7,55 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,72 (q, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,74 - 1,62 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

3. 2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-5-metil-piridin-4-carbaldehído, INT 56



5 Se disolvió cloruro de oxalilo (0,232 mL, 2,70 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL), y se enfrió la solución a -78°C . Se agregó gota a gota una solución de DMSO (0,383 mL, 5,40 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL), y se agitó la mezcla durante 10 min a esta temperatura. Luego, se agregó gota a gota una solución del INT 55 (329 mg, 1,079 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL), y se agitó la mezcla durante 1 hora a esta temperatura. Se agregó NEt_3 (0,932 mL, 6,69 mmol), y se agitó la mezcla adicionalmente a -78°C durante 1 hora, y se detuvo la mezcla con agua. Se vertió la mezcla sobre KHSO_4 acuoso al 10%, y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 LC/MS método 4: MS (ESI): 303 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_r = 1,26$ min.

4. Ácido (R)-1-{2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-5-metil-piridin-4-ilmetil}-pirrolidin-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento análogo al de la etapa 4 del Ejemplo 54, utilizando el INT 56 y ácido (R)-pirrolidin-3-carboxílico.

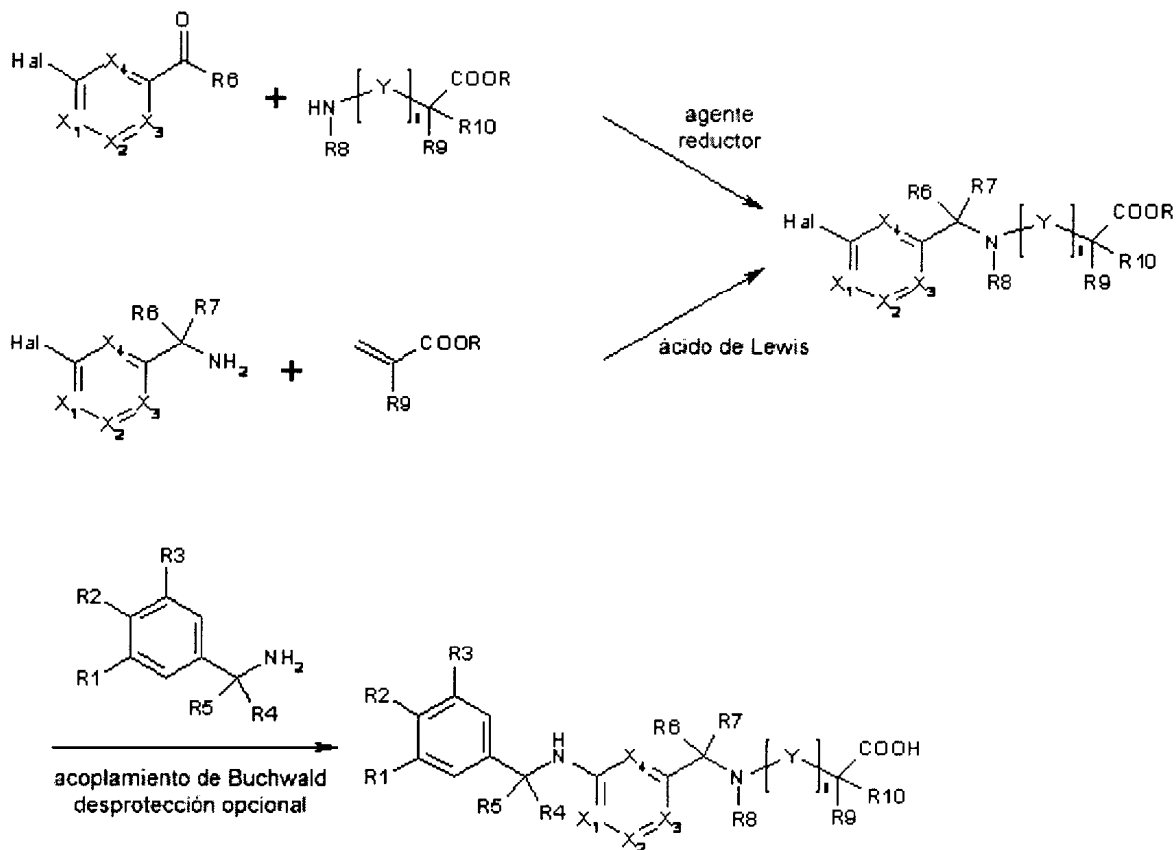
LC/MS método 2: MS (ESI): 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_r = 1,48$ min.

15 De una manera alternativa, los agentes de la invención se pueden preparar mediante una secuencia de reacción que involucra ya sea la aminación reductiva de un halo-benzaldehído o halo-piridil-carbaldehído apropiado con un amino éster apropiado, o bien una adición de Michael catalizada por ácido de Lewis de una bencilamina apropiada con un éster α,β -insaturado apropiado, seguida por el acoplamiento de Buchwald con una amina apropiada, y una etapa de desprotección opcional, como se muestra en el Esquema 4 a continuación:

20

(Continuación)

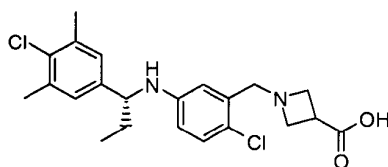
Esquema 4:



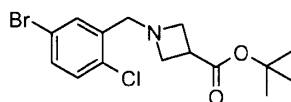
Los siguientes compuestos se elaboraron de acuerdo con el Esquema de reacción 4 indicado anteriormente:

Ejemplo 61

- 5 Ácido 1-(2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencil)-azetidín-3-carboxílico



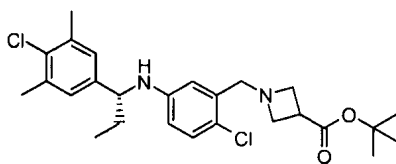
1. Ter-butil éster del ácido 1-(5-bromo-2-cloro-bencil)-azetidín-3-carboxílico, INT 57



- 10 Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-benzaldehído (2 g, 9,11 mmol), y clorhidrato de ter-butil éster del ácido azetidín-3-carboxílico (1,765 g, 9,11 mmol) en dicloroetano (50 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A esta mezcla se le agregó triacetoxi-borohidruro de sodio (3,86 g, 18,23 mmol) en 3 porciones durante un período de 10 minutos, y se agitó la mezcla turbia durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ (100 mL), y se lavó dos veces con una solución de bicarbonato de sodio al 10%, dos veces con agua, y luego con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc).
- 15

MS (ESI): 360 [M+H]⁺, UPLC: rt = 1,17 min. RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 7,55 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,28 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

2. Ter-butil éster del ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico, INT 58



5 Una mezcla del INT 57 (250 mg, 0,693 mmol), amina del INT 38 (137 mg, 0,693 mmol), y carbonato de cesio (678 mg, 2,079 mmol) en tolueno (4,5 mL), y ter-butanol (1,8 mL), se purgó con argón durante 10 min. Luego, se agregaron XPhos (66,1 mg, 0,139 mmol), y acetato de paladio (15,56 mg, 0,069 mmol), se cerró el vial y se calentó a 100°C durante 3 horas. Luego se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (35 mL), y se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc).

10 LC/MS método 2: MS (ESI): 477 [M+H]⁺, rt = 2,91 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 7,14 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,29 (traslapo de m, 1H), 3,1 - 3,25 (m, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,74 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,86 (t, 3H).

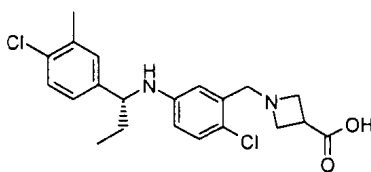
3. Ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico

15 Se trató una solución del INT 58 (206 mg, 0,431 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) con HCl (4 M en dioxano, 0,43 mL, 1,726 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla contenía algo del material de partida, de modo que se agregó otra porción de HCl (4 M en dioxano, 0,50 mL, 2,00 mmol), y se continuó la agitación durante 4 horas. Se removió el exceso de gas de HCl mediante una corriente de argón. La mezcla se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio al 10%, luego se la trató con una solución de cloruro de amonio al 10%, y se extrajo primero con CH₂Cl₂, y luego con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El compuesto del título se purificó mediante HPLC preparativa (H₂O / CH₃CN).

20 LC/MS método 2: MS (ESI): 421 [M+H]⁺, rt = 2,25 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 7,13 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,05-3,4 (traslapo de m, 5H), 2,26 (s, 6H), 1,75 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 0,86 (t, 3H).

Ejemplo 62

25 Ácido 1-{2-cloro-5-(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico

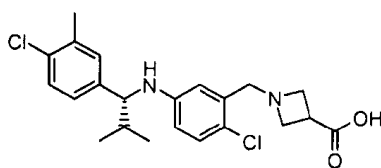


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 4, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 61, utilizando clorhidrato de (R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamina en la etapa 2.

LC/MS método 2: MS (ESI): 407 [M+H]⁺, rt = 2,10 min.

30 Ejemplo 63

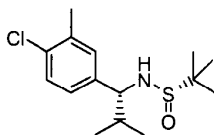
Ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-metil-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 4, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 61, utilizando la amina del INT 60 (síntesis más adelante) en la etapa 2.

LC/MS método 2: MS (ESI): 421 [M+H]⁺, rt = 2,24 min.

1. [(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-metil-propil]-amida del ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico, INT 59



5

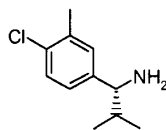
Se enfrió una solución de la imina del INT 65 (1,33 g, 5,16 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) a -50°C. A esta solución se le agregó bromuro de isopropil-magnesio (2 M en THF, 5,16 mL, 10,32 mmol) a una velocidad tal que la temperatura no excediera de -48°C, y se continuó la agitación a esta temperatura durante 1 hora. Se removió el baño de enfriamiento, y se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente durante la noche. Se detuvo con una solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. Se purificó la mezcla cruda de diastereómeros mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc). Primero eluyó el isómero (S,S), seguido por el isómero deseado (S,R).

10

MS (ESI): 302 [M+H]⁺, RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 7,28 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,09 (br d, 1H), 3,45 (br s, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,19 (s, 9H), 0,98 (d, 3H), 0,80 (d, 3H).

15

2. (R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-metil-propilamina, INT 60



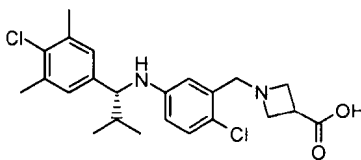
Se trató una solución del INT 59 (330 mg, 1,09 mmol) en metanol (8 mL) con HCl (4 M en dioxano, 0,55 mL, 2,2 mmol), y se agitó durante la noche. Después de la evaporación de los solventes, se obtuvo un sólido. El sólido se disolvió entonces en HCl 2 M (30 mL), y se lavó con EtOAc. Se separó la capa acuosa, y se ajustó el pH aproximadamente en 11 utilizando NaOH 2 M, seguido por extracción con CH₂Cl₂ (3 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron.

20

UPLC: rt = 0,93 min. RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 7,27 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,07 (v br s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 0,98 (d, 3H), 0,77 (d, 3H).

25 Ejemplo 64

Ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2-metil-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico

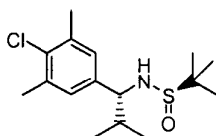


Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el Esquema 4, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 61, utilizando la amina del INT 62 (síntesis más adelante) en la etapa 2.

LC/MS método 2: MS (ESI): 435 [M+H]⁺, rt = 2,41 min.

30

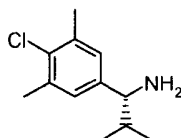
1. [(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, INT 61



- 5 A una solución de dimetilzinc (1,7 M en tolueno, 20,69 mL, 41,4 mmol), se le agregó gota a gota una solución de cloruro de isopropil-magnesio (2 M en THF, 18,4 mL, 36,8 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 1 hora. En un matraz separado, se enfrió una solución de la imina del INT 36 (5 g, 18,4 mmol) en THF (140 mL) en un baño de hielo seco bajo atmósfera de argón a -78°C. A esta temperatura, se agregó gota a gota la solución de organozincato anterior, durante un período de aproximadamente 30 min. Se continuó la agitación durante otra hora antes de detener primero la mezcla resultante cuidadosamente con una solución de cloruro de amonio al 10% (40 mL), y luego con agua (50 mL). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se extrajo luego con Et₂O (3 veces). Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc).

UPLC: rt = 2,28 min.

2. Clorhidrato de (R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2-metil-propilamina, INT 62

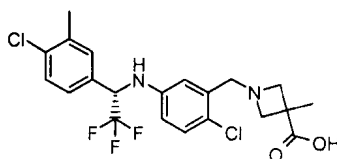


- 15 Se trató una solución del INT 61 (4,53 g, 14,34 mmol) en metanol (75 mL) con HCl (4 M en dioxano, 7,17 mL, 28,7 mmol), y se agitó durante la noche. Después de la evaporación de los solventes, se obtuvo un sólido, el cual se lavó con Et₂O. El sólido se disolvió luego en una solución de carbonato de sodio al 10%, y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El material crudo de amina se disolvió en Et₂O, y se trató con un exceso de una solución etérea de HCl (2 M). La suspensión se concentró, para proporcionar el compuesto del título.

UPLC: rt = 1,05 min. RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 7,02 (s, 2H), 3,54 (d, 1H), 2,76 (v br s, 3H) 2,36 (s, 6H), 1,87 (m, 1H), 0,97 (d, 3H), 0,77 (d, 3H).

Ejemplo 65

Ácido 1-{2-cloro-5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencil}-3-metil-azetidín-3-carboxílico

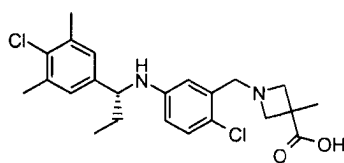


- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 4, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 61, utilizando el clorhidrato de metil éster del ácido 3-metil-azetidín-3-carboxílico (INT 14) en la etapa 1, y el clorhidrato de (S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamina en la etapa 2, seguido por una disociación del éster mediada por LiOH.

- 30 LC/MS método 2: MS (ESI): 461 [M+H]⁺, rt = 2,09 min.

Ejemplo 66

Ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencil}-3-metil-azetidín-3-carboxílico

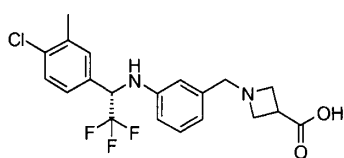


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 4, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 61, utilizando el clorhidrato de metil éster del ácido 3-metil-azetidín-3-carboxílico (INT 14) en la etapa 1, y el INT 38 en la etapa 2, seguido por disociación del éster mediada por LiOH.

5 LC/MS método 2: MS (ESI): 435 [M+H]⁺, rt = 2,29 min.

Ejemplo 67

Ácido 1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico

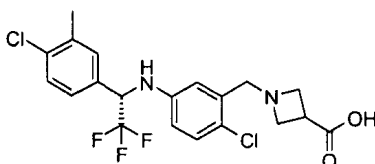


10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 4, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 61, utilizando 3-bromo-benzaldehído en la etapa 1, y clorhidrato de (S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamina en la etapa 2.

LC/MS método 2: MS (ESI): 413 [M+H]⁺, rt = 2,11 min.

Ejemplo 68

Ácido 1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico

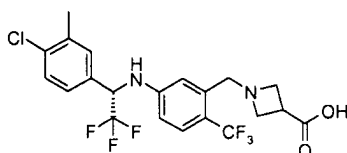


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 4, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 61, utilizando el clorhidrato de (S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamina en la etapa 2.

LC/MS método 2: MS (ESI): 447 [M+H]⁺, rt = 2,03 min.

Ejemplo 69

20 Ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-trifluorometil-bencil}-azetidín-3-carboxílico

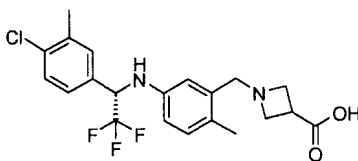


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 4, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 61, utilizando 5-cloro-2-trifluoro-metil-benzaldehído en la etapa 1, y clorhidrato de (S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamina en la etapa 2.

25 LC/MS método 2: MS (ESI): 481 [M+H]⁺, rt = 2,21 min.

Ejemplo 70

Ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico

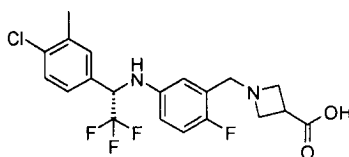


- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 4, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 61, utilizando 5-bromo-2-metil-benzaldehído (INT 30) en la etapa 1, y el clorhidrato de (S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamina en la etapa 2.

LC/MS método 2: MS (ESI): 427 [M+H]⁺, rt = 2,01 min.

Ejemplo 71

Ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-fluoro-bencil}-azetidín-3-carboxílico

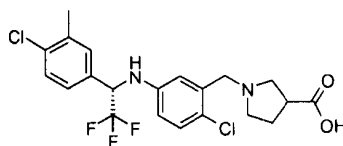


- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 4, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 61, utilizando 5-bromo-2-fluoro-benzaldehído en la etapa 1, y clorhidrato de (S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamina en la etapa 2.

LC/MS método 2: MS (ESI): 427 [M+H]⁺, rt = 2,01 min.

Ejemplo 72

- 15 Ácido 1-{2-cloro-5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico

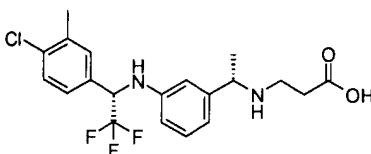


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 4, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 61, utilizando el etil éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico en la etapa 1, y el clorhidrato de (S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamina en la etapa 2, seguido por una disociación del éster mediada por LiOH.

- 20 LC/MS método 2: MS (ESI): 461 [M+H]⁺, rt = 2,08 min.

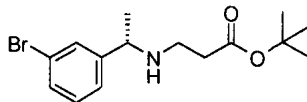
Ejemplo 73

Ácido 3-((S)-1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-fenil}-etilamino)-propiónico



- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 4, siguiendo un procedimiento análogo al de las etapas 2 y 3 del Ejemplo 61, utilizando el INT 63 (síntesis más adelante), y clorhidrato de (S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamina en la etapa 2, seguido por una disociación del éster mediada TFA.

1. Ter-butil éster del ácido 3-[(S)-1-(3-bromo-fenil)-etilamino]-propiónico, INT 63

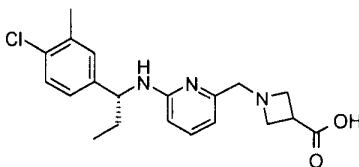


5 se agitó una solución de (S)-1-(3-bromo-fenil)-etilamina (0,3 g, 1,5 mmol), y ter-butil éster de ácido acrílico (0,19 g, 1,50 mmol) en etanol (1,3 mL), a 55°C durante 2,5 horas. Se concentró el solvente, y se purificó el residuo crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice (heptano / EtOAc).

LC/MS método 2: MS (ESI): 415 [M+H]⁺, rt = 5,87 min. UPLC: rt = 1,14 min. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) 7,53 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 3,68 (q, 1H), 2,34 - 2,08 m (4H), 1,21 (d, 3H).

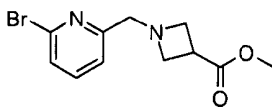
Ejemplo 74

Ácido 1-{6-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-2-ilmetil}-azetidín-3-carboxílico



10

1. Ter-butil éster del ácido 1-(5-bromo-2-cloro-bencil)-azetidín-3-carboxílico, INT 64



15

A una mezcla de 6-bromo-piridin-2-carbaldehído (368 mg, 1,98 mmol), y clorhidrato de metil éster del ácido azetidín-3-carboxílico (300 mg, 1,98 mmol) en metanol (10 mL), se le agregó AcOH (0,113 mL, 1,98 mmol), seguido por PS-CNBH₃ (3,5 mmol/g, 1,13 g, 3,96 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc), para producir el INT 64.

LC/MS método 2: MS (ESI): 285 [M+H]⁺, rt = 0,77 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 7,70 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,34 - 3,28 (m, 3H).

20

2. Ácido 1-{6-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-2-ilmetil}-azetidín-3-carboxílico

25

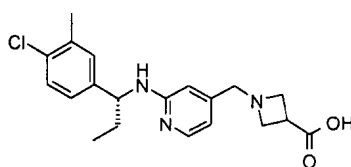
A una solución del INT 64 (300 mg, 1,052 mmol), (R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamina (232 mg, 1,263 mmol), y ter-butóxido de sodio (243 mg, 2,53 mmol) en tolueno desgasificado (5 mL), se le agregaron Pd₂(dba)₃ (19,27 mg, 0,021 mmol), y BINAP (26,2 mg, 0,042 mmol), y se agitó la mezcla resultante a 70°C durante 16 horas. Se agregó otra porción de Pd₂(dba)₃ (19,27 mg, 0,021 mmol), y BINAP (26,2 mg, 0,042 mmol), y se agitó la mezcla adicionalmente a 70°C durante la noche. Después de enfriarse, se agregaron luego EtOH (2 mL), y agua (5 mL), seguido por LiOH (25,2 mg, 1,052 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se fijó el pH en 5 - 6, y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (Fase inversa C18, H₂O / CH₃CN), para producir 74.

30

LC/MS método 2: MS (ESI): 374 [M+H]⁺, rt = 1,85 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 7,31 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 4,65 (q, 1H), 3,44 - 3,30 (m, 4H), 3,24 - 3,10 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 1,70 - 1,61 (m, 1H), 0,84 (t, 3H).

Ejemplo 75

Ácido 1-{2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-ilmetil}-azetidín-3-carboxílico

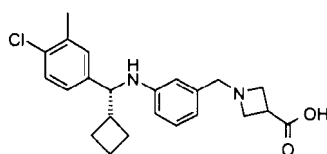


El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 74, utilizando 2-bromoisonicotinaldehído en la etapa 1.

LC/MS método 2: MS (ESI): 374 [M+H]⁺, rt = 1,41 min.

5 Ejemplo 76

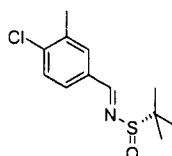
Ácido 1-(3-[[[(R)-(4-cloro-3-metil-fenil)-ciclobutil-metil]-amino]-bencil]-azetidín-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 74, utilizando 3-bromobenzaldehído en la etapa 1, y el INT 68 (síntesis más adelante) en la etapa 2.

10 LC/MS método 4: MS (ESI): 399 [M+H]⁺, rt = 1,00 min.

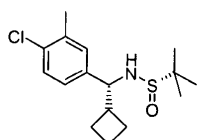
1. 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-met-(E)-ilidenamida del ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico, INT 65



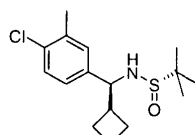
15 Se agitó una mezcla de 4-cloro-3-metil-benzaldehído (10,7 g, 69,2 mmol), (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (9,23 g, 76 mmol), y Ti(OiPr)₄ (29,5 g, 104 mmol) en tolueno (180 mL) a 50°C durante la noche. Se enfrió la reacción y se la detuvo con NaHCO₃ acuoso saturado. El precipitado resultante se filtró sobre Celite y se lavó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajeron las capas acuosas con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron, para producir el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc), para producir el INT 65.

20 LC/MS método 2: MS (ESI): 285 [M+H]⁺, rt = 0,77 min. RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 8,52 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,26 (s, 9H).

2. [(R)-(4-cloro-3-metil-fenil)-ciclobutil-metil]-amida del ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico, el INT 66, y [(S)-(4-cloro-3-metil-fenil)-ciclobutil-metil]-amida del ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico, INT 67



INT 66



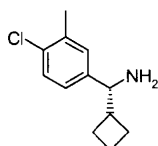
INT 67

25 A una solución del INT 65 (1 g, 3,88 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL) a -50°C, se le agregó gota a gota cloruro de ciclobutilmagnesio (0,5 M en THF) (15,52 mL, 7,76 mmol), y se dejó calentar la mezcla resultante lentamente a temperatura ambiente durante la noche. Luego se detuvo la mezcla con NH₄Cl acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc), para producir INT 66 y INT 67.

INT 66: LC/MS método 3: MS (ESI): 314 [M+H]⁺, rt = 1,55 min. RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 7,27 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,28 (s, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,35 (s, 13H), 2,13 (m, 1H), 1,94 - 1,78 (m, 3H), 1,76 - 1,67 (m, 2H), 1,17 (s, 9H).

5 INT 67: LC/MS método 3: MS (ESI): 314 [M+H]⁺, rt = 1,55 min. RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 7,28 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,32 (d, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,62 - 2,14 (m, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 1,80 - 1,68 (m, 2H), 1,64 (q, 1H), 1,20 (s, 9H).

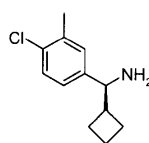
3. (3a) (R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-ciclobutil-metilamina, INT 68



10 A una solución del INT 66 (94 mg, 0,299 mmol) en metanol (1 mL), se le agregó HCl (4 M en dioxano, 0,150 mL, 0,600 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Luego se concentró la mezcla, y el INT 68 se cristalizó a partir de Et₂O.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 8,48 (br s, 3H), 7,48 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 4,17 (d, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,86 - 1,70 (m, 2H), 1,65 (q, 2H).

4. (3b) (S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-ciclobutil-metilamina, INT 69

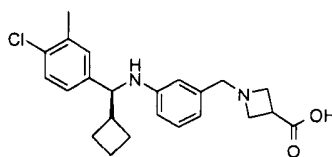


15 A una solución del INT 67 (260 mg, 0,828 mmol) en metanol (1 mL), se le agregó HCl (4 M en dioxano, 0,414 mL, 1,66 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Luego se concentró la mezcla, y se cristalizó el INT 69 a partir de Et₂O.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 8,48 (br s, 3H), 7,48 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 4,17 (d, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,86 - 1,70 (m, 2H), 1,65 (q, 2H).

Ejemplo 77

Ácido 1-(3-[(S)-(4-cloro-3-metil-fenil)-ciclobutil-metil]-amino)-bencil)-azetidín-3-carboxílico

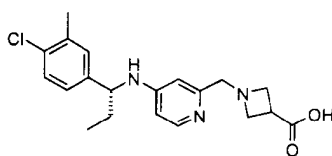


25 El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 74, utilizando 3-bromobenzaldehído en la etapa 1 y el INT 69, en la etapa 2.

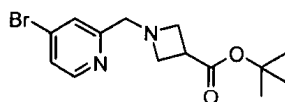
LC/MS método 2: MS (ESI): 399 [M+H]⁺, rt = 2,19 min.

Ejemplo 78

Ácido 1-(4-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-2-ilmetil)-azetidín-3-carboxílico



1. Ter-butil éster del ácido 1-(4-bromo-piridin-2-ilmetil)-azetidín-3-carboxílico, INT 70



5 Se agitó una mezcla de 4-bromo-piridin-2-carbaldehído (768 mg, 3,51 mmol), y clorhidrato de ter-butil éster del ácido azetidín-3-carboxílico (680 mg, 3,51 mmol) en 1,2-dicloroetano (35 mL) a temperatura ambiente durante 45 min. Luego se agregó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,49 g, 7,02 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó la mezcla en CH_2Cl_2 y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (heptano / EtOAc), para producir el INT 70.

10 LC/MS método 3: MS (ESI): 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $r_t = 0,89$ min. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 8,37 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,25 (q, 2H), 2,50 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

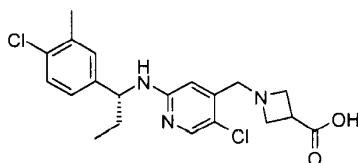
2. Ácido 1-{4-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-2-ilmetil}-azetidín-3-carboxílico

15 A una solución del INT 70 (200 mg, 0,611 mmol), (R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propil-amina (135 mg, 0,733 mmol), y ter-butóxido de sodio (141 mg, 1,467 mmol) en tolueno desgasificado (3 mL), se le agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (28,0 mg, 0,031 mmol), y BINAP (38,1 mg, 0,061 mmol), y se agitó la mezcla resultante a 70°C durante la noche. Se agregó otra porción de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (28,0 mg, 0,031 mmol), y BINAP (38,1 mg, 0,061 mmol), y se agitó la mezcla adicionalmente a 70°C durante la noche. Se evaporó el solvente, y se trató el producto crudo con ácido TFA (2 mL), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el ácido trifluoroacético, se agregó agua, y se fijó el pH en 7. Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 . Se liofilizó la capa acuosa que contenía al producto. Se suspendió la mezcla obtenida en DMSO y se filtró el sólido. Se purificó el filtrado mediante cromatografía instantánea (Fase inversa C18, H_2O / CH_3CN), para producir 78.

20 LC/MS método 2: MS (ESI): 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $r_t = 1,42$ min. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 7,81 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,26 (q, 1H), 3,40 (AB, 2H), 3,37 - 3,10 (m, 5H), 2,28 (s, 3H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,69 - 1,61 (m, 1H), 1,087 (t, 3H).

25 Ejemplo 79

Ácido 1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-ilmetil}-azetidín-3-carboxílico

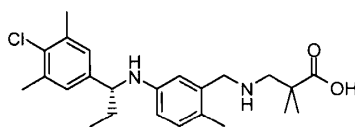


El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 78, utilizando 2-bromo-5-cloro-piridin-4-carboxaldehído en la etapa 1.

30 LC/MS método 2: MS (ESI): 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $r_t = 1,94$ min.

Ejemplo 80

Ácido 3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencilamino}-2,2-dimetil-propiónico

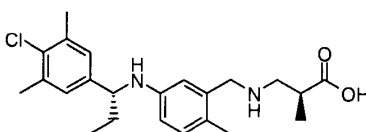


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 21, utilizando la amina del INT 38 (para la síntesis, véase el Ejemplo 41) en la etapa 4, y el ácido 3-amino-2,2-dimetil-propiónico en la etapa 6.

5 LC/MS método 2: MS (ESI): 417 [M+H]⁺, rt = 2,19 min.

Ejemplo 81

Ácido (S)-3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencilamino}-2-metil-propiónico

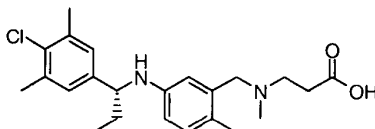


10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 21, utilizando la amina del INT 38 (para la síntesis, véase el Ejemplo 41) en la etapa 4, y el ácido (S)-3-amino-2-metil-propiónico en la etapa 6.

LC/MS método 2: MS (ESI): 403 [M+H]⁺, rt = 2,18 min.

Ejemplo 82

Ácido 3-({5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-metil-amino)-propiónico



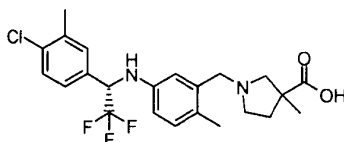
15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 21, utilizando la amina del INT 38 (para la síntesis, véase el Ejemplo 41) en la etapa 4, y el ácido 3-metilamino-propiónico en la etapa 6.

LC/MS método 2: MS (ESI): 403 [M+H]⁺, rt = 2,58 min.

20 **Ejemplo 83**

Ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencil}-3-metil-pirrolidin-3-carboxílico

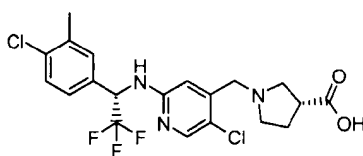


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 21, utilizando el ácido 3-metil-pirrolidin-3-carboxílico en la etapa 6.

25 LC/MS método 2: MS (ESI): 455 [M+H]⁺, rt = 2,34 min.

Ejemplo 84

Ácido (R)-1-{5-cloro-2-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-piridin-4-ilmetil}-pirrolidin-3-carboxílico

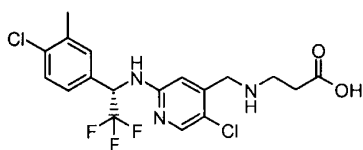


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 57 utilizando el INT 51, y el clorhidrato de (S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamina en la etapa 2, y el ácido (R)-pirrolidin-3-carboxílico en la etapa 4.

5 LC/MS método 4: MS (ESI): 462 [M+H]⁺, rt = 0,95 min.

Ejemplo 85

Ácido 3-({15-cloro-2-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-piridin-4-ilmetil}-amino)-propiónico

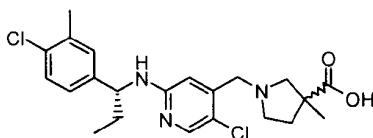


10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 57, utilizando el INT 51, y el clorhidrato de (S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamina en la etapa 2, y el ácido 3-amino-propiónico en la etapa 4.

LC/MS método 4: MS (ESI): 436 [M+H]⁺, rt = 0,91 min.

Ejemplo 86

Ácido 1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-ilmetil}-3-metil-pirrolidin-3-carboxílico



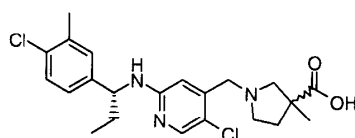
15 El compuesto del título (un solo estereoisómero A) se obtuvo mediante la separación quiral preparativa del Ejemplo 57. La separación se llevó a cabo utilizando una columna ChiralPak AD-i de 5 x 20 cm (20 μM) y heptano / CH₂Cl₂ / EtOH / TFA (75:22:3:0,05) como la fase móvil, con un flujo de 40 mL/min y detección UV (254 nm).

20 HPLC quiral (ChiralPak AD-i de 4,6 x 250 mm (20 μM), heptano / CH₂Cl₂ / EtOH / TFA (75:22:3:0,05), 0,7 mL/min, detección UV (254 nm)): rt = 9,74 min.

LC/MS método 2: MS (ESI): 436 [M+H]⁺, rt = 1,85 min.

Ejemplo 87

Ácido 1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-ilmetil}-3-metil-pirrolidin-3-carboxílico



25 El compuesto del título (un solo estereoisómero B) se obtuvo mediante separación quiral preparativa del Ejemplo 57. La separación se llevó a cabo utilizando una columna ChiralPak AD-i de 5 x 20 cm (20 μM) columna y heptano / CH₂Cl₂ / EtOH / TFA (75:22:3:0,05) como la fase móvil, con un flujo de 40 mL/min y detección UV (254 nm).

HPLC quiral (ChiralPak AD-i de 4,6 x 250 mm (20 µM), heptano / CH₂Cl₂ / EtOH / TFA (75:22:3:0,05), 0,7 mL/min, detección UV (254 nm)): rt = 13,44 min.

LC/MS método 2: MS (ESI): 436 [M+H]⁺, rt = 1,91 min.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) y/o de fórmula (II) en forma libre o en forma de sal, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, propiedades susceptibles a interacciones de linfocitos, o propiedades moduladoras del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P), en particular una eficacia antagonista de S1P, en especial una eficacia antagonista de S1P1, por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo* proporcionadas en las siguientes secciones y, por consiguiente, indicadas para terapia.

Prueba biológica

- 10 Ensayo del antagonista FLIPR de calcio del receptor de la S1P1 humana

(HeLa Gα16 S1P1)

- 15 El ensayo mide los cambios intracelulares de Ca²⁺ mediados por el agonista de sondeo sintético: ácido 3-[[2-(2-trifluoro-metil-bifenil-4-il)-benzo[b]tíofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico (GNF-AC-1) en el clon celular 1 de HeLa-S1P1/Gα16: se cultivan células HeLa (carcinoma de cérvix humana, ATCC CCL2), que expresan establemente los receptores de S1P1 humana marcados con myc en el terminal N (GenBank^{MR}, número de acceso NM_001400; UNIPROT P21453), y la proteína Gα16 promiscua (GenBank^{MR}, número de acceso M63904, Swissprot P30679) a 37°C, con 5% de CO₂, y con humedad relativa del 95%. Las células se siembran en placas negras de 384 pozos (10.000 células por pozo). Después de 24 horas, se cargan las células con Fluo4-AM (1,6 µM en HBSS y probenecid 2,5 mM) durante 1 hora a 37°C. Después de lavar, se transfieren las células al FLIPR. Se agregan los compuestos de prueba en diferentes concentraciones (≤100 µM) en HBSS, en presencia de BSA al 0,1%, y se registran los cambios en la fluorescencia (indicación de agonismo). Se agrega el agonista de sondeo 20 a 30 min después a los pozos, en una concentración que produzca 80% de la actividad máxima (EC₈₀). Después de cada adición, se recolectan los puntos del tiempo de la siguiente manera: 20 puntos del tiempo (2 segundos) antes de la adición del agonista (F_{mín}), y 60 puntos del tiempo (1 o 2 segundos) después de la adición del agonista de sondeo. Esto permite hacer la determinación de la fluorescencia máxima (F_{máx}). La relación (F_{máx}-F_{mín})/F_{mín} se grafica contra el log de la concentración de los compuestos de prueba, y se calcula la IC₅₀ (antagonismo relativo) utilizando el software XLfit-4. Los compuestos con una inhibición <20%, usualmente se consideran como "inactivos". Se determina una curva de respuesta a la concentración del agonista de sondeo en cada placa en paralelo.

- 30 Los valores IC₅₀ de los compuestos de fórmula (I) en el ensayo del antagonista FLIPR de Calcio del receptor de S1P1 humana anteriormente descrito, se exhiben en la Tabla 1.

Tabla 1:

| Ejemplo No. | IC ₅₀ [nM] |
|-------------|-----------------------|
| 1 | 14,7 |
| 2 | 3,5 |
| 3 | 0,9 |
| 4 | 0,2 |
| 6 | 0,5 |
| 7 | 1,2 |
| 8 | 1,5 |
| 9 | 0,4 |

(continuación)

| Ejemplo No. | IC50 [nM] |
|-------------|-----------|
| 10 | 1,6 |
| 11 | 4,0 |
| 13 | 4,7 |
| 14 | 1,5 |
| 15 | 2,3 |
| 17 | 1,6 |
| 18 | 1,9 |
| 20 | 2,0 |
| 21 | 1,0 |
| 22 | 0,8 |
| 23 | 1,0 |
| 24 | 1,9 |
| 25 | 3,3 |
| 26 | 2,1 |
| 27 | 10,6 |
| 28 | 0,8 |
| 29 | 0,4 |
| 30 | 0,9 |
| 31 | 1,0 |
| 32 | 0,8 |
| 33 | 0,6 |
| 34 | 0,8 |
| 35 | 1,8 |
| 36 | 3,7 |
| 37 | 2,5 |
| 38 | 0,8 |

(continuación)

| Ejemplo No. | IC50 [nM] |
|-------------|-----------|
| 39 | 0,8 |
| 40 | 0,4 |
| 41 | 1,3 |
| 42 | 1,0 |
| 43 | 0,8 |
| 44 | 6,7 |
| 45 | 1,2 |
| 46 | 1,3 |
| 47 | 1,6 |
| 48 | 2,4 |
| 49 | 2,4 |
| 52 | 0,9 |
| 53 | 1,2 |
| 54 | 0,9 |
| 55 | 0,5 |
| 57 | 2,4 |
| 58 | 0,1 |
| 59 | 1,2 |
| 60 | 2,1 |
| 61 | 1,6 |
| 62 | 0,9 |
| 63 | 1,1 |
| 64 | 1,7 |
| 65 | 0,2 |
| 66 | 1,2 |
| 67 | 0,8 |

(continuación)

| Ejemplo No. | IC50 [nM] |
|-------------|-----------|
| 68 | 0,7 |
| 69 | 0,8 |
| 70 | 0,1 |
| 71 | 0,1 |
| 72 | 1,1 |
| 73 | 1,2 |
| 74 | 14,1 |
| 75 | 2,8 |
| 76 | 5,7 |
| 78 | 0,8 |
| 79 | 0,6 |
| 80 | 24,5 |
| 81 | 3,9 |
| 82 | 3,0 |
| 83 | 2,9 |
| 84 | 0,4 |
| 85 | 0,9 |
| 86 | 1,2 |
| 87 | 0,7 |

B. In vivo

- 5 Los compuestos de la invención, por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I), típicamente inducen el agotamiento de los linfocitos sanguíneos, como se puede determinar en el ensayo descrito más adelante. Más aún, los compuestos de la invención, por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I), son típicamente eficaces en el ensayo mencionado, también cuando se administran a través de vía de administración oral.

Medición de linfocitos circulantes:

- 10 Los compuestos de prueba (o las sales de los mismos) se disuelven en un vehículo tal como agua, solución salina, PEG (polietilenglicol) 200, o PBS (solución salina regulada con fosfato). A ratones adultos (cepa C57BL/6NCrI, hembras, de 18 a 20 g) o a ratas (cepa Lewis, machos, de 6 a 12 semanas de edad), se les administra hasta 60 mg/kg de los compuestos de prueba en 10 mL/kg (ratones C57BL/6NCrI) o en 2 mL/kg (ratas Lewis) de vehículo, por medio de aplicación oral. Se utilizan el vehículo o una sal de referencia y FTY720 (0,3 mg/kg) como controles negativo y positivo, respectivamente. Se recolecta sangre de la vena sublingual en puntos del tiempo únicos, por ejemplo, a las 14 o 24 horas después de la administración del compuesto de prueba, bajo anestesia corta con

5 isoflurano. Se utilizan de dos a tres animales en cada grupo. Las muestras de sangre entera se someten a análisis hematológico. Los recuentos de linfocitos periféricos se determinan utilizando un analizador automatizado. El Sistema de Hematología utiliza una combinación de dispersión de luz, tinción citoquímica, y densidad nuclear en dos canales independientes, para medir los recuentos totales y diferenciales de glóbulos blancos. La reducción de linfocitos provocada por cada compuesto de prueba se calcula comparando los recuentos de linfocitos medidos después de cada tratamiento, con los recuentos de linfocitos promedio medidos en cinco a ocho ratones o ratas no tratados, respectivamente. Los datos se presentan como el promedio \pm STDEV (desviación estándar).

10 Como ejemplo, la Tabla 2 muestra el efecto sobre los recuentos de linfocitos en los puntos del tiempo indicados en horas después de administración oral de una dosis dada en mg/kg de algunos compuestos de fórmula (I) a las especies indicadas, comparado con los recuentos de linfocitos promedio de los animales no tratados.

Tabla 2:

| Ejemplo No. | Especie | Dosis (mg/kg) | Punto de tiempo (horas) | Recuentos de linfocitos residuales 24 horas después la dosificación por vía oral |
|-------------|---------------------|---------------|-------------------------|--|
| 21 | Ratones C57BL/6NCrl | 30 | 24 | 17,8 % \pm 2,3 |
| 55 | Ratones C57BL/6NCrl | 30 | 24 | 43,6 % \pm 4,6 |
| 43 | Ratones C57BL/6NCrl | 30 | 24 | 21,8% \pm 3,4 |
| 29 | Ratones C57BL/6NCrl | 30 | 24 | 35,6 % \pm 4,6 |
| 34 | Ratones C57BL/6NCrl | 30 | 24 | 24,2 % \pm 2,3 |
| 62 | Ratones C57BL/6NCrl | 30 | 24 | 31,5 % \pm 8,0 |
| 42 | Ratones C57BL/6NCrl | 30 | 24 | 19,4 % \pm 2,3 |
| 42 | Ratas Lewis | 30 | 24 | 22,2 % \pm 6,7 |
| 65 | Ratones C57BL/6NCrl | 30 | 24 | 22,6% \pm 11,4 |
| 66 | Ratones C57BL/6NCrl | 30 | 24 | 19,4 % \pm 2,3 |
| 41 | Ratones C57BL/6NCrl | 30 | 24 | 20,2 % \pm 8,0 |
| 30 | Ratones C57BL/6NCrl | 30 | 24 | 19,4 % \pm 2,3 |
| 30 | Ratas Lewis | 30 | 24 | 26,9 % \pm 13,0 |
| 32 | Ratones C57BL/6NCrl | 30 | 24 | 17,0 % \pm 3,4 |
| 33 | Ratones C57BL/6NCrl | 30 | 24 | 16,2 % \pm 2,3 |
| 23 | Ratones C57BL/6NCrl | 30 | 24 | 25,1 % \pm 3,4 |
| 70 | Ratones C57BL/6NCrl | 30 | 24 | 20,2 % \pm 5,7 |
| 31 | Ratones C57BU6NCrl | 30 | 24 | 23,4 % \pm 3,4 |
| 61 | Ratones C57BU6NCrl | 30 | 24 | 16,2 % \pm 4,6 |
| 84 | Ratas Lewis | 30 | 24 | 16,8 % \pm 7,2 |
| 85 | Ratas Lewis | 30 | 24 | 11,6% \pm 0,3 |

Los compuestos de la invención, por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, como antagonistas del receptor de S1P1, por ejemplo, como se indica en las pruebas in vitro e in vivo anteriores y, por consiguiente, son indicadas para terapia.

5 Utilidades

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada a partir de:

10 Enfermedades o trastornos mediados por las interacciones de los linfocitos, por ejemplo, en un trasplante, tal como rechazo agudo o crónico de aloinjertos o xenoinjertos de células, tejidos u órganos, o función retardada del injerto, enfermedad de injerto contra el huésped, enfermedades autoinmunes, por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, dolor neuropático, enfermedad de Behçet, granulomatosis de Wegener, espondilitis anquilosante, polimiositis, CIDP (polineuropatía desmielinizante idiopática crónica), diabetes tipo I o II y los trastornos asociados con la misma, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveítis, soriasis, oftalmopatía de Graves, alopecia areata y otras, enfermedades alérgicas, por ejemplo, asma alérgico, dermatitis atópica, rinitis / conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica por contacto, 15 enfermedades inflamatorias opcionalmente con reacciones aberrantes subyacentes, por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa, asma intrínseco, lesión inflamatoria del pulmón, lesión inflamatoria del hígado, lesión inflamatoria glomerular, aterosclerosis, osteoartritis, dermatitis de contacto irritativa y otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos inmunológicamente mediados, enfermedad inflamatoria de los ojos, queratoconjuntivitis, miocarditis o hepatitis, 20 lesión por isquemia / reperfusión, por ejemplo, infarto de miocardio, embolia, isquemia intestinal, insuficiencia renal o choque hemorrágico, choque traumático, cáncer, por ejemplo, cáncer de mama, linfomas de células T o leucemias de células T, enfermedades infecciosas, por ejemplo, choque tóxico (por ejemplo, inducido por superantígeno), choque séptico, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, o infecciones virales, por ejemplo, SIDA, hepatitis viral, por ejemplo, hepatitis B o C, infección bacteriana crónica, o enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, 25 enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, o demencia senil. Los ejemplos de trasplantes de células, tejidos, u órganos sólidos incluyen, por ejemplo, islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, tejido corneal, tejido neuronal, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago.

30 Adicionalmente, los compuestos de la invención, por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), son útiles en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades o los trastornos asociados con una angiogénesis desregulada, por ejemplo las enfermedades causadas por neovascularización ocular, en especial retinopatías (retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad); soriasis; hemangioblastomas, tales como "marcas de fresas" (= hemangioma); diferentes enfermedades inflamatorias, tales como artritis, en especial artritis reumatoide, aterosclerosis arterial y aterosclerosis que se presenta después de trasplantes, endometriosis, o asma crónico; y, 35 en especial, enfermedades tumorales (tumores sólidos, pero también leucemias y otros tumores líquidos).

Por lo tanto, como una modalidad adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, en terapia.

En una modalidad adicional, la terapia se selecciona a partir de una enfermedad que pueda ser tratada mediante un antagonista de esfingosina-1-fosfato.

40 En otra modalidad, la enfermedad se selecciona a partir de la lista anteriormente mencionada, apropiadamente las enfermedades o los trastornos mediados por las interacciones de los linfocitos, por ejemplo, en trasplante, tal como rechazo agudo o crónico de aloinjertos o xenoinjertos de células, tejidos u órganos, o función retardada del injerto, enfermedad de injerto contra el huésped, enfermedades autoinmunes, por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, dolor neuropático, enfermedad de Behçet, granulomatosis de Wegener, espondilitis anquilosante, polimiositis, CIDP (polineuropatía desmielinizante idiopática crónica), diabetes tipo I o II y los trastornos asociados con la misma, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveítis, soriasis, oftalmopatía de Graves, alopecia areata y otras, enfermedades alérgicas, por ejemplo, asma alérgico, dermatitis atópica, rinitis / conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica por contacto, 45 enfermedades inflamatorias opcionalmente con reacciones aberrantes subyacentes, por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa, asma intrínseco, lesión inflamatoria del pulmón, lesión inflamatoria del hígado, lesión inflamatoria glomerular, aterosclerosis, osteoartritis, dermatitis de contacto irritativa y otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos inmunológicamente mediados, enfermedad inflamatoria de los ojos, queratoconjuntivitis, miocarditis o hepatitis, lesión por isquemia / reperfusión, por ejemplo, infarto de miocardio, embolia, isquemia intestinal, insuficiencia renal o 50 choque hemorrágico, choque traumático, cáncer, por ejemplo, cáncer de mama, linfomas de células T o leucemias de células T, enfermedades infecciosas, por ejemplo, choque tóxico (por ejemplo, inducido por superantígeno), choque séptico, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, o infecciones virales, por ejemplo, SIDA, hepatitis 55

viral, por ejemplo, hepatitis B o C, infección bacteriana crónica, o enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, o demencia senil. Los ejemplos de trasplantes de células, tejidos, u órganos sólidos incluyen, por ejemplo, islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, tejido corneal, tejido neuronal, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago;

también, de una manera adecuada en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades o los trastornos asociados con una angiogénesis desregulada, por ejemplo las enfermedades causadas por neovascularización ocular, en especial retinopatías (retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad); soriasis; hemangioblastomas, tales como "marcas de fresas" (= hemangioma); diferentes enfermedades inflamatorias, tales como artritis, en especial artritis reumatoide, aterosclerosis arterial y aterosclerosis que se presenta después de trasplantes, endometriosis, o asma crónico; y, en especial, enfermedades tumorales (tumores sólidos, pero también leucemias y otros tumores líquidos).

La invención también describe un método para el tratamiento de una enfermedad que es tratada mediante la modulación del receptor de S1P, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), o de una sal del mismo en donde la enfermedad se selecciona a partir de los listados anteriormente mencionados.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 a 1.000 mg de(de los) ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50 a 70 kg, o de aproximadamente 1 a 500 mg, o de aproximadamente 1 a 250 mg, o de aproximadamente 1 a 150 mg, o de aproximadamente 0,5 a 100 mg, o de aproximadamente 1 a 50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y de la condición del individuo, del trastorno o enfermedad o la severidad de la misma que esté siendo tratada. Un médico, clínico, o veterinario ordinariamente capacitado puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesaria para prevenir, tratar, o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.

Las propiedades de la dosificación anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo*, utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea en forma enteral, parenteral, de una manera conveniente en forma intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el intervalo de concentraciones aproximadamente entre 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo*, dependiendo de la vía de administración, puede estar en el intervalo aproximadamente entre 0,1 - 500 mg/kg, o aproximadamente entre 1 - 100 mg/kg.

Combinaciones

El compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea de una manera simultánea con, o antes o después de, uno o más agentes terapéuticos diferentes. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los otros agentes. Los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (II) se pueden administrar como el único ingrediente activo, o junto con, por ejemplo, un adyuvante para otros fármacos, por ejemplo, agentes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes antiinflamatorios, por ejemplo, para el tratamiento o la prevención del rechazo agudo o crónico de aloinjerto o xenoinjerto, o trastornos inflamatorios o autoinmunes, o un agente quimioterapéutico, por ejemplo un agente antiproliferativo de células malignas. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (II) se pueden utilizar en combinación con un inhibidor de calcineurina, por ejemplo, ciclosporina A o FK 506; un inhibidor de mTOR, por ejemplo, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, CCI779, ABT578, AP23573, AP23464, AP23675, AP23841, Tafa-93, biolimus-7 o biolimus-9; una ascomicina que tenga propiedades inmunosupresoras, por ejemplo, ABT-281, ASM981 (Pimecrolimus), etc.; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico o su sal; Mofetil micofenolato; 15-desoxiespergualina o un homólogo, análogo o derivado inmunosupresor de la misma; un inhibidor de PKC, por ejemplo, como se da a conocer en las publicaciones internacionales Nos. WO 02/38561 o WO 03/82859, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 56 o 70; un inhibidor de quinasa JAK3, por ejemplo, N-bencil-3,4-dihidroxibenciliden-cianoacetamida / α -ciano-(3,4-dihidroxi)-N-bencil-cinamamida (Tirfostina AG 490), prodigiosina 25-C (PNU156804), [4-(4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] WHI-P97, KRX-211, 3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el monocitrato (también denominado como CP-690.550), o un compuesto como se da a conocer en las publicaciones internacionales Nos. WO 04/052359 o WO 05/066156; un inhibidor de quinasa JAK2, por ejemplo, [7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-2-il]-[6-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amina (Ejemplo 267 en la publicación internacional No.

WO2009098236), β -ciclopentil-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-(β R)-1H-pirazol-1-propanonitrilo (INCB018424), lestaurtinib (CEP701), (N-terbutil-3-(5-metil-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)pirimidin-4-il-amino)benceno-sulfonamida (TG101348), 11-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]-14,19-dioxa-5,7,27-triazatetra-ciclo[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]heptacosa-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,16,21,23-decaeno (SB1518 u ONX-0803), N-(cianometil)-4-[2-[4-(4-morfolinil)fenilamino]pirimidin-4-il]benzamida (CYT387); un inhibidor de STAT3, tal como N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenilquinolin-4-carboxamida (STX-0119); un anticuerpo del receptor de IL-6, tal como atlizumab; un modulador de los receptores de esfingosina-1-fosfato, tal como FTY720 (fingolimod), o los compuestos que se dan a conocer en la publicación internacional No. WO 2005/000833; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales para los receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86 o sus ligandos; otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo, una molécula de enlace recombinante que tiene cuando menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante de la misma, por ejemplo, cuando menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante de la misma unida a una secuencia de proteína que no es CTLA4, por ejemplo, CTLA4Ig (por ejemplo, designada como ATCC 68629) o un mutante de la misma, por ejemplo, LEA29Y; inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo, antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 o ICAM-3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4; o un agente quimioterapéutico, por ejemplo, paclitaxel, gemcitabina, cisplatino, doxorubicina o 5-fluorouracilo; o un agente antiinfeccioso.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), o una sal del mismo, como se describe en cualquiera de las modalidades, y cuando menos otra sustancia farmacéutica seleccionada a partir de un inhibidor de quinasa JAK2, por ejemplo, [7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il]-[6-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amina (Ejemplo 267 de la publicación internacional No. WO2009098236), β -ciclopentil-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-(PR)-1H-pirazol-1-propanonitrilo (INCB018424), lestaurtinib (CEP701), (N-terbutil-3-(5-metil-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)pirimidin-4-il-amino)-benceno-sulfonamida (TG101348), tasocitinib (CP690550), 11-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]-14,19-dioxa-5,7,27-triazatetra-ciclo[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]heptacosa-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,16,21,23-decaeno (ski1518 u ONX-0803), N-(cianometil)-4-[2-[4-(4-morfolinil)fenilamino]pirimidin-4-il]benzamida (CYT387), en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), o una sal del mismo, como se describe en cualquiera de las modalidades, y cuando menos otra sustancia farmacéutica seleccionada a partir de un inhibidor de quinasa JAK3, por ejemplo, N-bencil-3,4-dihidroxibenciliden-cianoacetamida, α -ciano-(3,4-dihidroxi)-N-bencilcinamamida (Tirfostina AG 490), prodigiosina 25-C (PNU156804), [4-(4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxi quinazolina] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] WHI-P97, KRX-211, en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Una combinación de un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), y cuando menos otro compuesto seleccionado a partir de un inhibidor de JAK2 y/o de JAK3, puede ser benéfico en el tratamiento de cáncer, tal como cáncer de mama, carcinoma colorrectal, tumor de Wilms, o similares.

En otra modalidad, la presente invención se refiere al uso de una combinación como se describió anteriormente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), y cuando menos otro compuesto, por ejemplo, seleccionado a partir de un inhibidor de JAK2 y/o de JAK3, para uso en el tratamiento de cáncer, en particular cáncer de mama, carcinoma colorrectal, o tumor de Wilms.

Los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares, como se utilizan en la presente invención, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y se pretende que incluyan los regímenes de tratamiento en donde los agentes no necesariamente se administran por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

El término "combinación farmacéutica", como se utiliza en la presente invención, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo, e incluye tanto las combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), y un coagente, se administran ambos a un paciente de una manera simultánea en la forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), y un coagente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea de una manera simultánea, concurrente, o en secuencia, sin límites de tiempo específicos, en donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente efectivos de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también aplica para la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de 3 o más ingredientes activos.

En una modalidad, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), y cuando menos otro agente terapéutico, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado, o

5 en secuencia, en terapia. En una modalidad, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por los receptores de esfingosina-1-fosfato. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) en una forma separada, por ejemplo, en la forma de un kit.

En una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

10 En una modalidad, la invención proporciona un kit, el cual comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, cuando menos una de las cuales conteniendo un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II). En una modalidad, el kit comprende medios para conservar por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, o un empaque de lámina dividido. Un ejemplo de este kit es un blíster, como se utiliza típicamente para el empaque de tabletas, cápsulas, y similares.

15 El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para la administración.

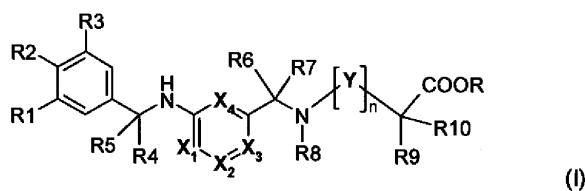
20 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por los mismos o diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden juntar en una terapia de combinación: (i) antes de suministrar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprenda el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración en secuencia del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

25 De conformidad con lo anterior, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por los receptores de esfingosina-1-fosfato, en donde el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por los receptores de esfingosina-1-fosfato, en donde el medicamento se administra con un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II).

30 La invención también describe un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por los receptores de esfingosina-1-fosfato, en donde el compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también describe otro agente terapéutico para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por los receptores de esfingosina-1-fosfato, en donde el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II). La invención también describe un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por los receptores de esfingosina-1-fosfato, en donde el compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) se administra con otro agente terapéutico. La invención también describe otro agente terapéutico para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por los receptores de esfingosina-1-fosfato, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II).

Resumen de la invención:

La modalidad 1 describe un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

45 R1 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;

R2 es halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;

5 o R1 y R2, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo arilo con 6 a 10 átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados a partir de ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, halógeno;

R3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;

R4 es hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;

10 R5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R6 y R7 se seleccionan independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros;

15 R8 y R9 se seleccionan independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o pueden formar, junto con los átomos con los que están unidos, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido una o más veces por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino;

n = 1, 2, 3 o 4;

R10 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino, hidroxilo, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

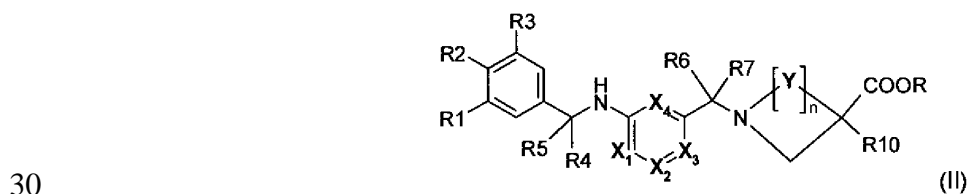
20 R se selecciona a partir de H; fenilo que está opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno o hidroxilo; y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno o hidroxilo,

X₁, X₂, X₃ y X₄, se seleccionan cada uno independientemente a partir de N o CR11,

25 R11 en cada caso se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, ciano, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno; o -SO₂- alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

Y representa independientemente en cada caso que se presente, CR12R13, en donde R12 y R13 se seleccionan independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

La modalidad 2 describe un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde,

R1 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;

R2 es halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;

35 o R1 y R2, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo arilo con 6 a 10 átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados a partir de ciano, alquilo

de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, y halógeno;

R3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;

5 R4 es hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;

R5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R6 y R7 se seleccionan independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o pueden formar, junto con el átomo de carbono con el que están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros;

n = 1, 2, 3 o 4;

10 R10 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino, hidroxilo, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

R se selecciona a partir de H; fenilo que está opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno o hidroxilo; y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, o fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno o hidroxilo;

15 X₁, X₂, X₃ y X₄, se seleccionan cada uno independientemente a partir de N o CR11,

R11 en cada caso se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, ciano, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno; o -SO₂ - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

20 Y representa independientemente en cada caso que se presente, CR12R13, en donde R12 y R13 se seleccionan independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno.

La modalidad 3 describe un compuesto de la modalidad 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 y R representan hidrógeno.

La modalidad 4 describe un compuesto de cualquiera de las modalidades enumeradas anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 2.

25 La modalidad 5 describe un compuesto de cualquiera de las modalidades enumeradas anteriormente, en donde X₃ es CR11, y en donde R11 representa metilo.

La modalidad 6 describe un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades enumeradas anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R4 es trifluorometilo, y R5 es hidrógeno.

30 La modalidad 7 describe un compuesto de la modalidad 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual se selecciona a partir de:

ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-etilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido 1-{5-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

35 ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-4-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido 1-(1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-fenil}-etil)-azetidín-3-carboxílico,

ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-3-metil-azetidín-3-carboxílico,

- ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-5-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-(1-{5-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-fenil}-etil)-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido (S)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- 5 ácido 1-(1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-fenil}-propil)-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-5-metil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-3-etil-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-metil-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- 10 ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(R)-1-(5-cloro-naftalen-2-il)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- 15 ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-fluoro-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-fluoro-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-4-fluoro-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-4-fluoro-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- 20 ácido 1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-3-metil-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{2-cloro-5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2,6-dimetil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2,6-dimetil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2,6-dimetil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- 25 ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2,6-dimetil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-etil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-etil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- 30 ácido (R)-1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,

- ácido 1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 3-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2,6-dimetil-bencilamino}-propiónico,
- ácido 1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- 5 ácido (R)-1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-etilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencilamino}-propiónico,
- ácido (R)-1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-etilamino]-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-etilamino]-2-metil-bencilamino}-propiónico,
- 10 ácido 3-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencilamino}-propiónico,
- ácido (R)-3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencilamino}-2-metil-propiónico,
- ácido 3-{5-[(S)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencilamino}-propiónico,
- ácido 3-{2-cloro-5-[(S)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencilamino}-propiónico,
- ácido 3-{2-cloro-5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencilamino}-propiónico,
- 15 ácido 3-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencilamino}-propiónico,
- ácido 1-{2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-5-fluoro-piridin-4-il-metil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-il-metil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-piridin-3-il-metil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-il-metil}-3-metil-pirrolidín-3-carboxílico,
- 20 ácido 3-{(5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-il-metil)-amino}-propiónico,
- ácido (R)-1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-piridin-4-il-metil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-5-metil-piridin-4-il-metil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- 25 ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-metil-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2-metil-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{2-cloro-5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencil}-3-metil-azetidín-S-carboxílico,
- ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencil}-3-metil-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etil-amino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- 30 ácido 1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

- ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-trifluoro-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
 ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
 ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-fluoro-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
 ácido 1-{2-cloro-5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
 5 ácido 3-((S)-1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-fenil}-etilamino)-propiónico,
 ácido 1-{6-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-2-ilmetil}-azetidín-3-carboxílico,
 ácido 1-{2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-ilmetil}-azetidín-3-carboxílico,
 ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-ciclobutil-metil]-amino}-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
 ácido 1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-ciclobutil-metil]-amino}-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
 10 ácido 1-{4-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-2-ilmetil}-azetidín-3-carboxílico,
 ácido 1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-ilmetil}-azetidín-3-carboxílico,
 ácido 3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencilamino}-2,2-dimetil-propiónico,
 ácido (S)-3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencilamino}-2-metil-propiónico,
 ácido 3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-metilamino)-propiónico,
 15 ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencil}-3-metil-pírrolidín-3-carboxílico,
 ácido (R)-1-{5-cloro-2-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-piridin-4-ilmetil}-pirrolidín-3-carboxílico,
 ácido 3-{5-cloro-2-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-piridin-4-ilmetil}-amino)-propiónico,
 ácido 1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-ilmetil}-3-metil-pirrolidín-3-carboxílico (un solo
 estereoisómero A), y
 20 ácido 1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-ilmetil}-3-metil-pirrolidín-3-carboxílico (un solo
 estereoisómero B).

25 La modalidad 10 describe un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (II), de acuerdo con la modalidad 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento, en particular para uso en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades o los trastornos mediados por las interacciones de los linfocitos.

30 La modalidad 11 describe un compuesto para el uso de cualquiera de las modalidades enumeradas anteriormente, en donde dichas enfermedades o trastornos mediados por las interacciones de los linfocitos se relacionan con trasplante, tal como rechazo agudo o crónico de aloinjertos o xenoinjertos de células, tejidos u órganos, o función retardada del injerto, enfermedad de injerto contra el huésped, enfermedades autoinmunes, por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, dolor neuropático, enfermedad de Behcet, granulomatosis de Wegener, espondilitis anquilosante, polimiositis, CIDP (polineuropatía desmielinizante idiopática crónica), diabetes tipo I o II y los trastornos asociados con la misma, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveítis, soriasis, oftalmopatía de Graves, alopecia areata y otras, enfermedades alérgicas, por ejemplo, asma alérgico, dermatitis atópica, rinitis / conjuntivitis alérgica,
 35 dermatitis alérgica por contacto, enfermedades inflamatorias opcionalmente con reacciones aberrantes subyacentes, por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa, asma intrínseco, lesión inflamatoria del pulmón, lesión inflamatoria del hígado, lesión inflamatoria glomerular, aterosclerosis, osteoartritis, dermatitis de contacto irritativa y otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos inmunológicamente mediados, enfermedad inflamatoria de los ojos, queratoconjuntivitis, miocarditis o
 40 hepatitis, lesión por isquemia / reperfusión, por ejemplo, infarto de miocardio, embolia, isquemia intestinal,

5 insuficiencia renal o choque hemorrágico, choque traumático, cáncer, por ejemplo, cáncer de mama, linfomas de células T o leucemias de células T, enfermedades infecciosas, por ejemplo, choque tóxico (por ejemplo, inducido por superantígeno), choque séptico, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, o infecciones virales, por ejemplo, SIDA, hepatitis viral, por ejemplo, hepatitis B o C, infección bacteriana crónica, o enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, o demencia senil, en donde los ejemplos de trasplantes de células, tejidos, u órganos sólidos incluyen, por ejemplo, islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, tejido córneo, tejido neuronal, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea, o esófago, angiogénesis desregulada, por ejemplo, enfermedades causadas por neovascularización ocular, en especial retinopatías (retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad); soriasis; hemangioblastomas, tales como "marcas de fresas" (= hemangioma); diferentes enfermedades inflamatorias, tales como artritis, en especial artritis reumatoide, aterosclerosis arterial y aterosclerosis que se presenta después de trasplantes, endometriosis, o asma crónico; y, en especial, enfermedades tumorales (tumores sólidos, pero también leucemias y otros tumores líquidos).

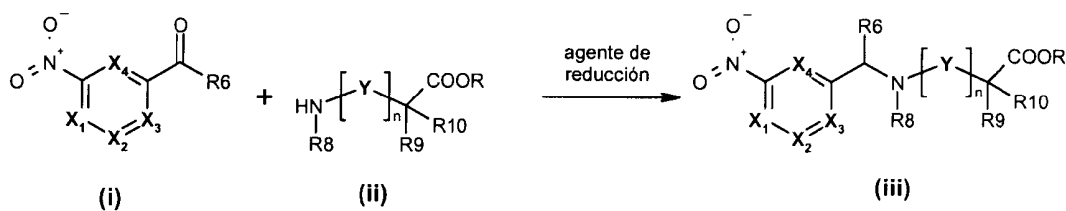
15 La modalidad 12 describe un compuesto para el uso de cualquiera de las modalidades enumeradas anteriormente, en donde dicha enfermedad o dicho trastorno se selecciona a partir de una enfermedad autoinmune, tal como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, soriasis, o esclerosis múltiple; o en donde dicho trastorno es una enfermedad tumoral, tal como tumores sólidos, pero también leucemias y otros tumores líquidos.

20 La modalidad 13 describe una combinación, por ejemplo, una combinación farmacéutica o un kit, que comprende: a) un primer agente, el cual es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), como se da a conocer en la modalidad 1 o en la modalidad 2, o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) cuando menos un coagente, por ejemplo, un agente inmunosupresor, inmunomodulador, antiinflamatorio, quimioterapéutico, o antiinfeccioso.

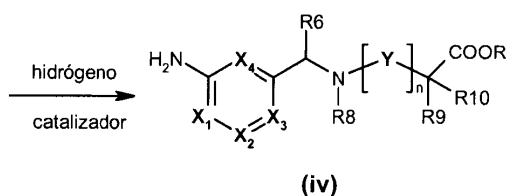
25 La modalidad 14 describe una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (II) de la modalidad 1 o de la modalidad 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

La modalidad 15 describe un método para la fabricación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la modalidad 1, el cual comprende hacer reaccionar:

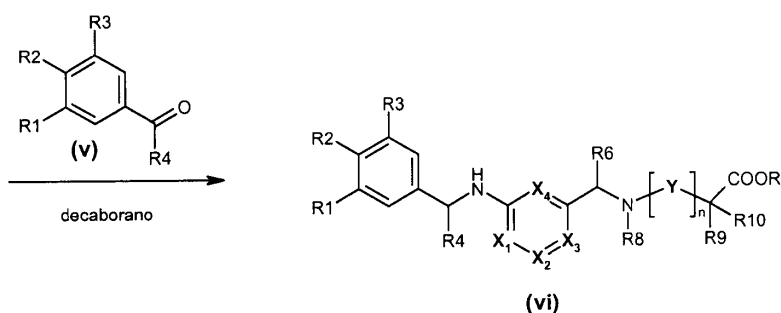
30 (A) un derivado de nitro aldehído de fórmula (i), con una amina de fórmula (ii), bajo condiciones de aminación reductiva, por ejemplo, con un borohidruro de sodio, tal como triacetato de borohidruro de sodio, en presencia de una base, tal como una base de Hünig, para proporcionar el compuesto intermedio de nitro (iii),



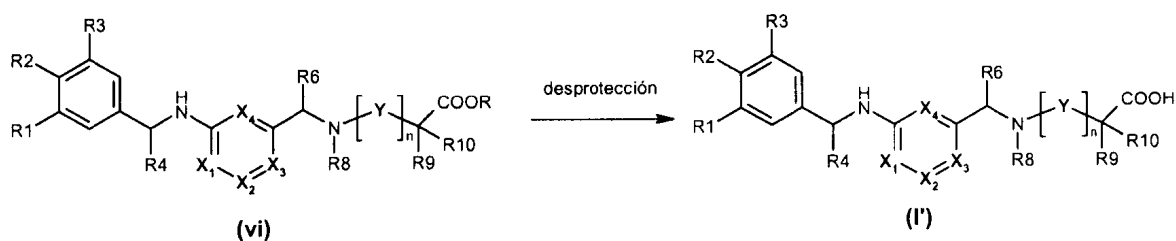
35 el cual se convierte hasta el derivado de amino (iv), por ejemplo, mediante reducción química, tal como hidrogenación en presencia (por ejemplo, de paladio sobre carbón) o en ausencia de un catalizador (por ejemplo, SnCl₂ en ácido clorhídrico acuoso diluido),



el cual además reacciona con el derivado de ceto (v), por ejemplo, bajo condiciones de aminación reductiva, por ejemplo, con decaborano, para proporcionar un compuesto (vi),



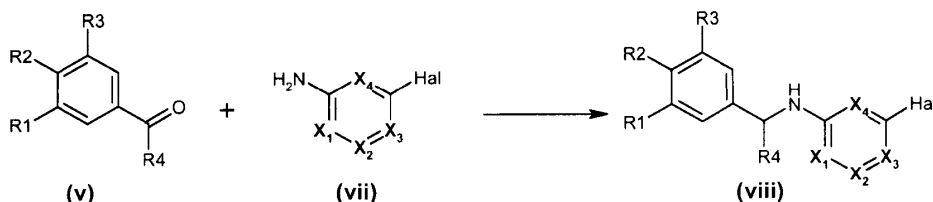
el cual puede o no disociarse hasta obtener el ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento del éster de fórmula (vi) con un ácido, tal como ácido clorhídrico, o de una manera alternativa, con una base, tal como LiOH en agua, hasta un compuesto final de acuerdo con la definición de la fórmula (I'):



5

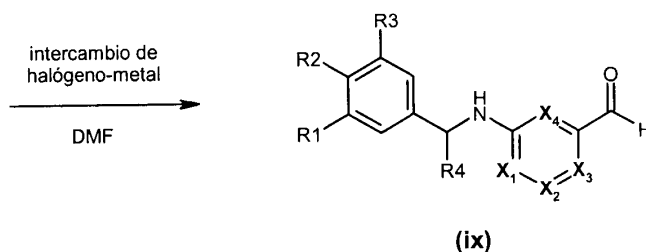
o hacer reaccionar:

(B) un derivado ceto de fórmula (v) con un derivado de amina de fórmula (vii), bajo condiciones de aminación reductiva, por ejemplo, con un decaborano, en presencia de un solvente, por ejemplo, metanol, para proporcionar el derivado halogenado de fórmula (viii),



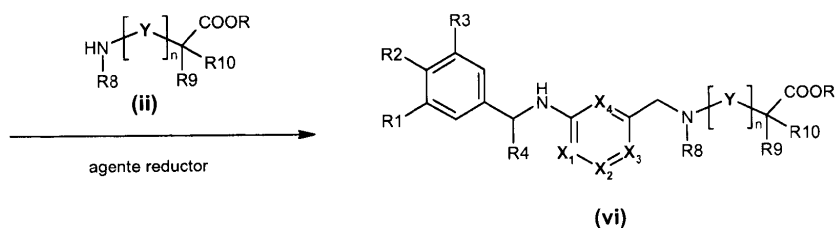
10

el cual se convierte en el aldehído de fórmula (ix), por ejemplo mediante una reacción de intercambio de halógeno-metal con un reactivo de organolitio apropiado, por ejemplo, t-BuLi (t-butil-litio), y la posterior detención con DMF,

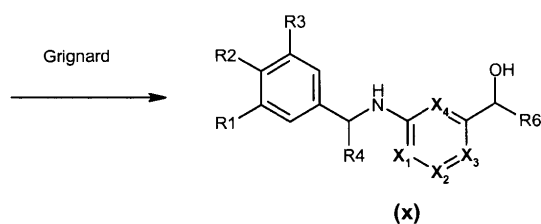


15

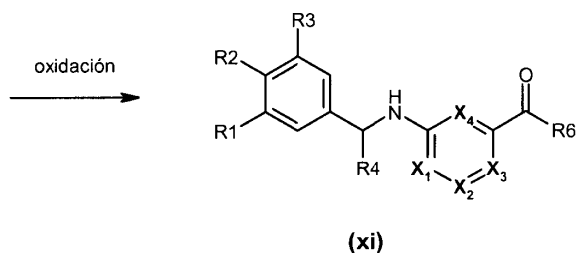
el cual reacciona con la amina de fórmula (ii), bajo condiciones de aminación reductiva, para proporcionar el éster de fórmula (vi), o proporcionará el ácido de fórmula (vi) cuando R = hidrógeno,



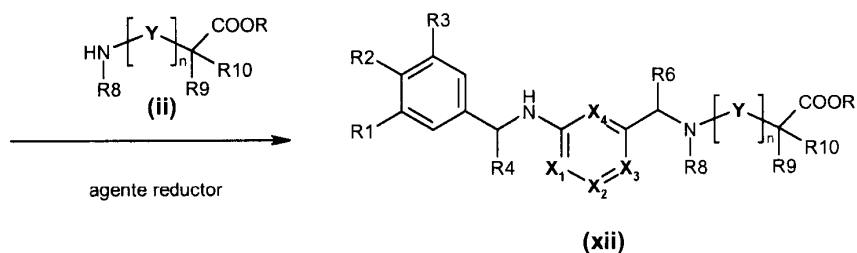
o de una manera alternativa, el aldehído de fórmula (ix) se convierte con un reactivo de Grignard apropiado, para proporcionar el derivado de alcohol (x),



5 el cual se convierte en el derivado de cetona (xi) mediante una reacción de oxidación, tal como peryodinano Dess-Martin, o con un complejo de piridina-SO₃, típicamente en presencia de un solvente, por ejemplo un solvente aprótico, por ejemplo cloruro de metileno,



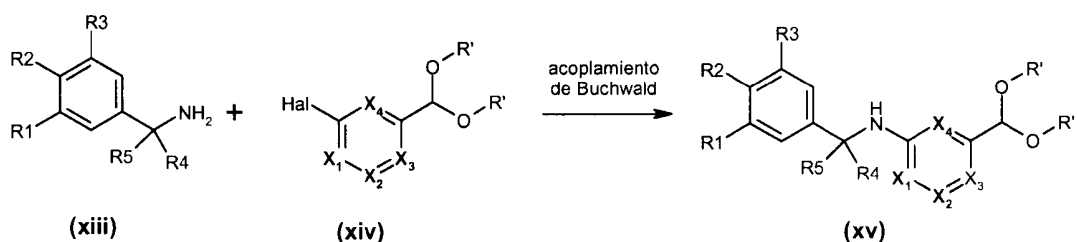
10 cuya cetona (xi) se convierte luego bajo condiciones de aminación reductiva, como se describió anteriormente en la presente invención con una amina de fórmula (ii) en el compuesto final de fórmula (xii), el cual se puede tratar opcionalmente por ejemplo con un ácido, por ejemplo con ácido clorhídrico, o con una base, por ejemplo LiOH en agua, para disociar el éster en el ácido carboxílico (R = hidrógeno);



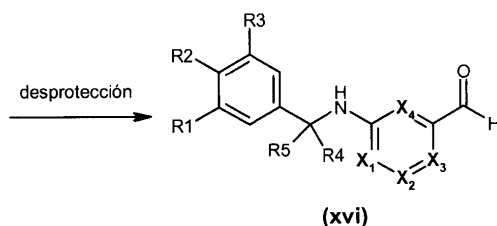
o hacer reaccionar:

15 (C) una amina de fórmula (xiii) con el derivado halogenado (xiv), bajo condiciones de acoplamiento de Buchwald, por ejemplo con un catalizador, por ejemplo tris-(dibencilidenacetona)dipaladio(0), en presencia de una base tal como bis(trimetilsilil)amida de sodio o un ter-butóxido, para proporcionar el derivado de acetal (xv), en donde cada R' representa independientemente un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, bencilo, o en donde ambos R' con los átomos de oxígeno a los cuales están unidos, forman un sistema anular de 5, 6 o 7 miembros, tal como metilendioxolano, etilendioxolano, propilendioxolano,

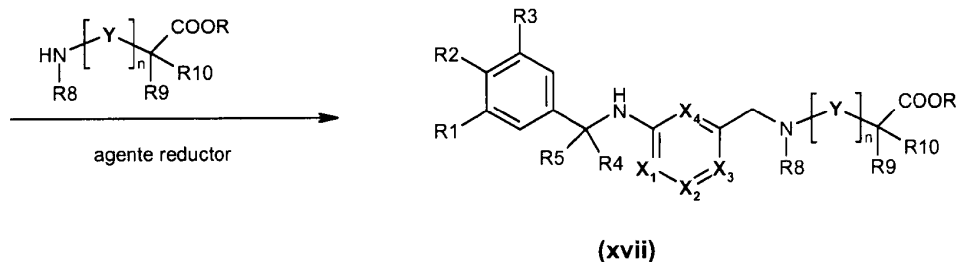
20



el cual se desprotege, por ejemplo mediante la reacción del derivado de acetal con un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, para proporcionar el aldehído (xvi),



- 5 el cual se hace reaccionar con el derivado de amina de fórmula (ii), para proporcionar el compuesto final de fórmula (xvii), el cual se puede tratar opcionalmente, por ejemplo, con un ácido, por ejemplo con ácido clorhídrico, o de una manera alternativa con una base, tal como LiOH en agua, para disociar el éster en el ácido carboxílico (R = hidrógeno);

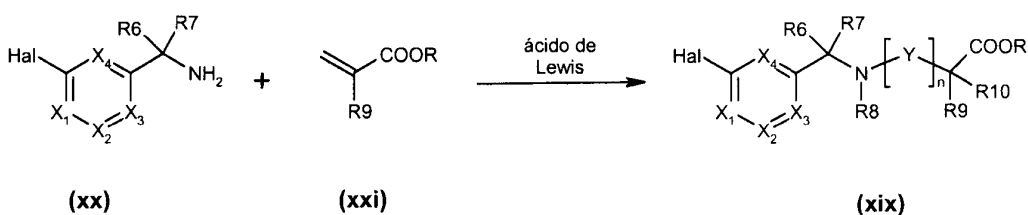


- 10 o hacer reaccionar:

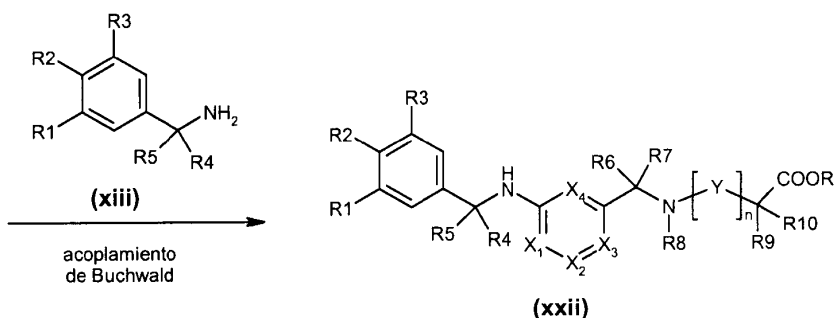
(D) una halocetona de fórmula (xviii), y una amina de fórmula (ii), bajo condiciones de aminación reductiva, como se describió anteriormente en la presente invención, para proporcionar el compuesto intermedio de haloéster de fórmula (xix),



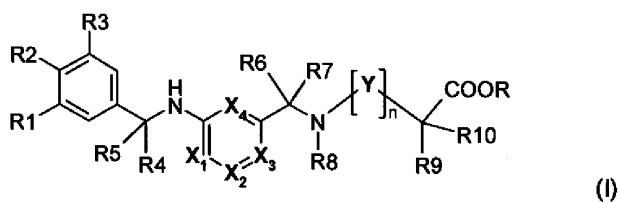
- 15 o de una manera alternativa, un derivado de haloamina de fórmula (xx) reacciona con un derivado de ácido acrílico (xxi), en presencia de un ácido de Lewis, tal como eterato de trifluoruro de boro, para proporcionar el compuesto intermedio de haloéster de fórmula (xix),



5 el cual reacciona con una amina de fórmula (xiii), bajo condiciones de reacción de Buchwald, por ejemplo con un catalizador, por ejemplo tris-(dibencilidenacetona)dipaladio(0), en presencia de una base, tal como bis(trimetilsilil) amida de sodio o un ter-butóxido, para proporcionar el compuesto de éster (xxii), el cual se puede tratar opcionalmente, por ejemplo con un ácido, por ejemplo con ácido clorhídrico, para disociar el éster en el ácido carboxílico (R = hidrógeno).



La modalidad 16 describe un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



10 en donde:

R1 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;

R2 es halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

15 o R1 y R2, junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de arilo con 6 a 10 átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados a partir de ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y halógeno;

R3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;

R4 es hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;

20 R5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R6 y R7 se seleccionan independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o pueden formar, junto con el átomo de carbono con el que están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros;

25 R8 y R9 se seleccionan independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o R8 y R9 pueden formar, junto con los átomos con los que están unidos, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, opcionalmente sustituido una o más veces por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, o amino;

n = 1, 2, 3 o 4;

R10 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino, hidroxilo, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

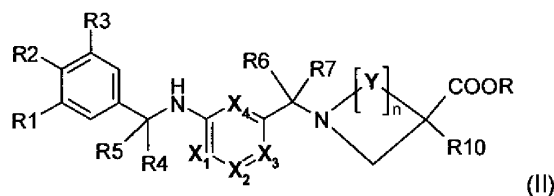
5 R se selecciona a partir de H; fenilo que está opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno o hidroxilo; y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno o hidroxilo,

X₁, X₂, X₃ y X₄, se seleccionan cada uno independientemente a partir de N o CR11,

10 R11 en cada caso se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, ciano, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno; o -SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

Y representa independientemente en cada caso, CR12R13, en donde R12 y R13 se seleccionan independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

La modalidad 17 describe un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



15 en donde:

R1 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;

R2 es halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

20 o R1 y R2, junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo arilo con 6 a 10 átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados a partir de ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y halógeno;

R3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;

R4 es hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;

25 R5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R6 y R7 se seleccionan independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o pueden formar, junto con el átomo de carbono con el que están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros;

n = 1, 2, 3 o 4;

R10 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino, hidroxilo, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

30 R se selecciona a partir de H; fenilo que está opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno o hidroxilo; y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, o fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno o hidroxilo;

X₁, X₂, X₃ y X₄, se seleccionan cada uno independientemente a partir de N o CR11,

R11 en cada caso se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, ciano, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno; o -SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

5 Y representa independientemente en cada caso CR12R13, en donde R12 y R13 se seleccionan independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno.

La modalidad 18 describe un compuesto de la modalidad 16 o 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 y R representan hidrógeno.

La modalidad 19 describe un compuesto de la modalidad 16 o 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 2.

10 La modalidad 20 describe un compuesto de la modalidad 16 o 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₃ es CR11, y en donde R11 representa metilo.

La modalidad 21 describe un compuesto de la modalidad 16 o 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R24 es trifluorometilo, y R5 es hidrógeno.

15 La modalidad 22 describe un compuesto de la modalidad 16 o 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual se selecciona a partir de:

ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-etilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido 1-{5-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

20 ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-4-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido 1-(1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-fenil}-etil)-azetidín-3-carboxílico,

ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-3-metil-azetidín-3-carboxílico,

ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-5-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

25 ácido 1-(1-{5-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-fenil}-etil)-azetidín-3-carboxílico,

ácido (R)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,

ácido (S)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,

ácido 1-(1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-fenil}-propil)-azetidín-3-carboxílico,

ácido (R)-1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,

30 ácido (R)-1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propil-amino]-5-metil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,

ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-3-etil-azetidín-3-carboxílico,

ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-metil-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propil-amino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

35 ácido 1-{3-[(R)-1-(5-cloro-naftalen-2-il)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido (R)-1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico,

ácido 1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propil-amino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico,

ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-fluoro-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

5 ácido (R)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-fluoro-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico,

ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-4-fluoro-bencil}-azetidín-3-carboxílico, y

ácido (R)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-4-fluoro-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico.

La modalidad 23 describe un compuesto de la modalidad 16 o 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual se selecciona a partir de:

10 ácido (R)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-4-fluoro-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico,

ácido 1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-3-metil-azetidín-3-carboxílico,

ácido (R)-1-{2-cloro-5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico,

ácido (R)-1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2,6-dimetil-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico,

ácido 1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2,6-dimetil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

15 ácido (R)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2,6-dimetil-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico,

ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2,6-dimetil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido (R)-1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-etil-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico,

ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-etil-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico,

20 ácido 1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido (R)-1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propil-amino]-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico,

ácido 1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido 3-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2,6-dimetil-bencilamino}-propiónico,

ácido 1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

25 ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico,

ácido (R)-1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propil-amino]-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico,

ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-etilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico,

ácido 3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencilamino}-propiónico,

ácido (R)-1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-etilamino]-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico,

30 ácido 3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-etilamino]-2-metil-bencilamino}-propiónico,

ácido 3-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propil-amino]-bencilamino}-propiónico,

- ácido (R)-3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencilamino}-2-metil-propiónico,
 ácido 3-{5-[(S)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencilamino}-propiónico,
 ácido 3-{2-cloro-5-[(S)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencilamino}-propiónico,
 ácido 3-{2-cloro-5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencilamino}-propiónico,
 5 ácido 3-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propil-amino]-bencilamino}-propiónico,
 ácido 1-{2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-5-fluoro-piridin-4-ilmetil}-azetidín-3-carboxílico,
 ácido (R)-1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propil-amino]-piridin-4-ilmetil}-pirrolidin-3-carboxílico,
 ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-piridin-3-ilmetil}-pirrolidin-3-carboxílico, y
 ácido 1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-ilmetil}-3-metil-pirrolidin-3-carboxílico,
- 10 La modalidad 24 describe un compuesto de la modalidad 16 o 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual se selecciona a partir de:
- ácido 3-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-ilmetil}-amino)-propiónico,
 ácido (R)-1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propil-amino]-piridin-4-ilmetil}-pirrolidin-3-carboxílico,
 ácido (R)-1-{2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propil-amino]-5-metil-piridin-4-ilmetil}-pirrolidin-3-carboxílico,
- 15 ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propil-amino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
 ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
 ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-metil-propil-amino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
 ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2-metil-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
 ácido 1-{2-cloro-5-[(8)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencil}-3-metil-azetidín-3-carboxílico,
- 20 ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propil-amino]-bencil}-3-metil-azetidín-3-carboxílico,
 ácido 1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
 ácido 1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
 ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-trifluoro-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
 ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- 25 ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-fluoro-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
 ácido 1-{2-cloro-5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico,
 ácido 3-[(S)-1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-fenil}-etilamino)-propiónico
 ácido 1-{6-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-2-il-metil}-azetidín-3-carboxílico,
 ácido 1-{2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propil-amino]-piridin-4-ilmetil}-azetidín-3-carboxílico,
- 30 ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-ciclobutil-metil]-amino}-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
 ácido 1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-ciclobutil-metil]-amino}-bencil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido 1-{4-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-2-ilmetil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido 1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-ilmetil}-azetidín-3-carboxílico,

ácido 3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencilamino}-2,2-dimetil-propiónico,

ácido (S)-3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencilamino}-2-metil-propiónico,

5 ácido 3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-metilamino)-propiónico,

ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencil}-3-metil-pirrolidin-3-carboxílico,

ácido (R)-1-{5-cloro-2-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-piridin-4-ilmetil}-pirrolidin-3-carboxílico,

ácido 3-{5-cloro-2-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-piridin-4-ilmetil}-amino)-propiónico,

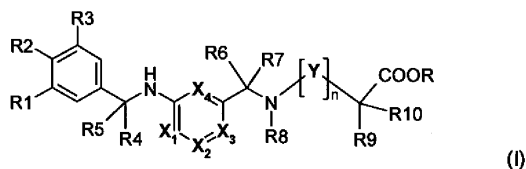
10 ácido 1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-ilmetil}-3-metil-pirrolidin-3-carboxílico (un solo estereoisómero A), y

ácido 1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-ilmetil}-3-metil-pirrolidin-3-carboxílico (un solo estereoisómero B).

15 La modalidad 25 describe un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (II), de acuerdo con la modalidad 16 o 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento, en particular para uso en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades o los trastornos mediados por las interacciones de los linfocitos.

REIVINDICACIONES

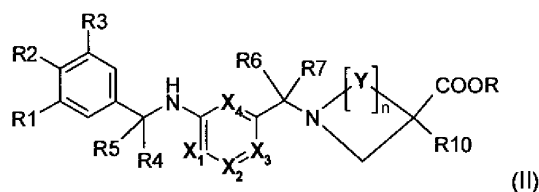
1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



en donde,

- 5 R1 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;
- R2 es halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;
- 10 o R1 y R2, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo arilo con 6 a 10 átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados a partir de ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, halógeno;
- R3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;
- R4 es hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;
- 15 R5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- R6 y R7 se seleccionan independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o R8 y R9 pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros;
- R8 y R9 se seleccionan independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o pueden formar, junto con los átomos con los que están unidos, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido una o más veces por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino;
- 20 $n = 1, 2, 3$ o 4 ;
- R10 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino, hidroxilo, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;
- 25 R se selecciona a partir de H; fenilo que está opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno o hidroxilo; y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno o hidroxilo,
- X₁, X₂, X₃ y X₄, se seleccionan cada uno independientemente a partir de N o CR₁₁,
- 30 R₁₁ en cada caso se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, ciano, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno; o -SO₂- alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y
- Y representa independientemente en cada caso que se presente, CR₁₂R₁₃, en donde R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

2. Un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde,

R1 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;

R2 es halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, o alcoxi de 1 a 6

5 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;

o R1 y R2, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo arilo con 6 a 10 átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados a partir de ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, y halógeno;

10 R3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;

R4 es hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;

R5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

15 R6 y R7 se seleccionan independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o pueden formar, junto con el átomo de carbono con el que están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros;

n = 1, 2, 3 o 4;

R10 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino, hidroxilo, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

20 R se selecciona a partir de H; fenilo que está opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno o hidroxilo; y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, o fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno o hidroxilo;

X₁, X₂, X₃ y X₄, se seleccionan cada uno independientemente a partir de N o CR11,

25 R11 en cada caso se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, ciano, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno; o -SO₂ - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

Y representa independientemente en cada caso que se presente, CR12R13, en donde R12 y R13 se seleccionan independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 y R representan hidrógeno.

30 4. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2.

5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X₃ es CR11 y en el que R11 representa metilo.

35 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R4 es trifluorometilo y R5 es hidrógeno.

7. Un compuesto de la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona de:

- ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-etilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{5-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- 5 ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-4-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-(1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-fenil}-etil)-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-3-metil-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-5-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- 10 ácido 1-(1-{5-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-fenil}-etil)-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido (S)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-(1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-fenil}-propil)-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- 15 ácido (R)-1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-5-metil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-3-etil-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-metil-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- 20 ácido 1-{3-[(R)-1-(5-cloro-naftalen-2-il)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-fluoro-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- 25 ácido (R)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-fluoro-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-4-fluoro-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-4-fluoro-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-3-metil-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{2-cloro-5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- 30 ácido (R)-1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2,6-dimetil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,

- ácido 1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2,6-dimetil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2,6-dimetil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2,6-dimetil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-etil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- 5 ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-etil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- 10 ácido 3-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2,6-dimetil-bencilamino}-propiónico,
- ácido 1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-etilamino]-2-metil-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- 15 ácido 3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencilamino}-propiónico,
- ácido (R)-1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-etilamino]-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-etilamino]-2-metil-bencilamino}-propiónico,
- ácido 3-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencilamino}-propiónico,
- ácido (R)-3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencilamino}-2-metil-propiónico,
- 20 ácido 3-{5-[(S)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencilamino}-propiónico,
- ácido 3-{2-cloro-5-[(S)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencilamino}-propiónico,
- ácido 3-{2-cloro-5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencilamino}-propiónico,
- ácido 3-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencilamino}-propiónico,
- ácido 1-{2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-5-fluoro-piridin-4-il-metil}-azetidín-3-carboxílico,
- 25 ácido (R)-1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-il-metil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-2-metil-piridin-3-il-metil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-il-metil}-3-metil-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 3-{(5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-il-metil)-amino}-propiónico,
- ácido (R)-1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-piridin-4-il-metil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- 30 ácido (R)-1-{2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-5-metil-piridin-4-il-metil}-pirrolidín-3-carboxílico,

- ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-metil-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2-metil-propilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- 5 ácido 1-{2-cloro-5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencil}-3-metil-azetidín-S-carboxílico,
- ácido 1-{2-cloro-5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-bencil}-3-metil-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etil-amino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-trifluoro-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- 10 ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-fluoro-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{2-cloro-5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-bencil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- ácido 3-[(S)-1-{3-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-fenil}-etilamino)-propiónico,
- ácido 1-{6-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-2-ilmetil}-azetidín-3-carboxílico,
- 15 ácido 1-{2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-ilmetil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(R)-(4-cloro-3-metil-fenil)-ciclobutil-metil]-amino}-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{3-[(S)-(4-cloro-3-metil-fenil)-ciclobutil-metil]-amino}-bencil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{4-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-2-ilmetil}-azetidín-3-carboxílico,
- ácido 1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-ilmetil}-azetidín-3-carboxílico,
- 20 ácido 3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencilamino}-2,2-dimetil-propiónico,
- ácido (S)-3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencilamino}-2-metil-propiónico,
- ácido 3-{5-[(R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-propilamino]-2-metil-bencil}-metilamino)-propiónico,
- ácido 1-{5-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-2-metil-bencil}-3-metil-pírrolidín-3-carboxílico,
- ácido (R)-1-{5-cloro-2-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-piridin-4-ilmetil}-pirrolidín-3-carboxílico,
- 25 ácido 3-{5-cloro-2-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-piridin-4-ilmetil}-amino)-propiónico,
- ácido 1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-ilmetil}-3-metil-pirrolidín-3-carboxílico (un solo estereoisómero A), y
- ácido 1-{5-cloro-2-[(R)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-propilamino]-piridin-4-ilmetil}-3-metil-pirrolidín-3-carboxílico (un solo estereoisómero B).

8. Un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable sal del mismo para uso como un medicamento, en particular para uso en el tratamiento y / o la prevención de enfermedades o trastornos mediados por interacciones de los linfocitos.

9. El compuesto para uso de la reivindicación 8, en donde dichas enfermedades o trastornos mediados por interacciones de los linfocitos se relacionan con trasplante, tal como rechazo agudo o crónico de aloinjertos o xenoinjertos de células, tejidos u órganos, o función retardada del injerto, enfermedad de injerto contra el huésped, enfermedades autoinmunes, por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, dolor neuropático, enfermedad de Behcet, granulomatosis de Wegener, espondilitis anquilosante, polimiositis, CIDP (polineuropatía desmielinizante idiopática crónica), diabetes tipo I o II y los trastornos asociados con la misma, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveítis, soriasis, oftalmopatía de Graves, alopecia areata y otras, enfermedades alérgicas, por ejemplo, asma alérgico, dermatitis atópica, rinitis / conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica por contacto, enfermedades inflamatorias opcionalmente con reacciones aberrantes subyacentes, por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa, asma intrínseco, lesión inflamatoria del pulmón, lesión inflamatoria del hígado, lesión inflamatoria glomerular, aterosclerosis, osteoartritis, dermatitis de contacto irritativa y otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos inmunológicamente mediados, enfermedad inflamatoria de los ojos, queratoconjuntivitis, miocarditis o hepatitis, lesión por isquemia / reperfusión, por ejemplo, infarto de miocardio, embolia, isquemia intestinal, insuficiencia renal o choque hemorrágico, choque traumático, cáncer, por ejemplo, cáncer de mama, linfomas de células T o leucemias de células T, enfermedades infecciosas, por ejemplo, choque tóxico (por ejemplo, inducido por superantígeno), choque séptico, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, o infecciones virales, por ejemplo, SIDA, hepatitis viral, por ejemplo, hepatitis B o C, infección bacteriana crónica, o enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, o demencia senil, en donde los ejemplos de trasplantes de células, tejidos, u órganos sólidos incluyen, por ejemplo, islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, tejido córneo, tejido neuronal, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea, o esófago, angiogénesis desregulada, por ejemplo, enfermedades causadas por neovascularización ocular, en especial retinopatías (retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad); soriasis; hemangioblastomas, tales como "marcas de fresas" (= hemangioma); diferentes enfermedades inflamatorias, tales como artritis, en especial artritis reumatoide, aterosclerosis arterial y aterosclerosis que se presenta después de trasplantes, endometriosis, o asma crónica; y, en especial, enfermedades tumorales (tumores sólidos, pero también leucemias y otros tumores líquidos).

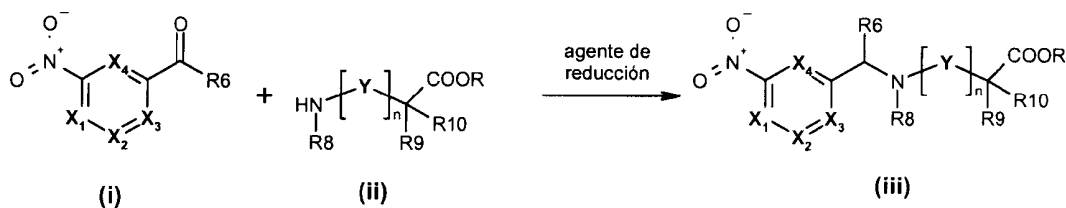
10. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 8 - 9, en donde dicha enfermedad o dicho trastorno se selecciona de una enfermedad autoinmune, tal como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, o esclerosis múltiple; o donde dicho trastorno es una enfermedad tumoral tal como tumores sólidos, pero también leucemias y otros tumores líquidos.

11. Una combinación, por ejemplo una combinación farmacéutica o un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) como se describe en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal del mismo, en particular, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) al menos un coagente, por ejemplo un inmunosupresor, inmunomodulador, antiinflamatorio, quimioterapéutico o agente antiinfeccioso.

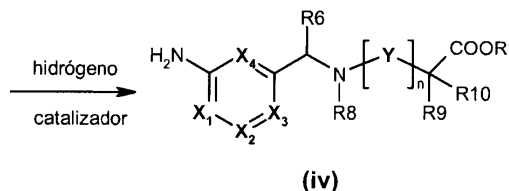
12. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (II) de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para el mismo.

13. Un método para la fabricación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar:

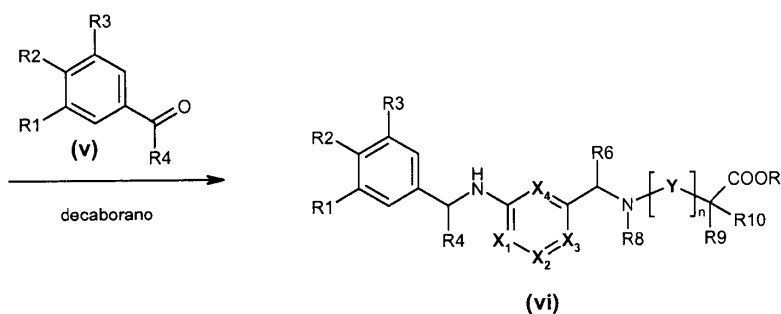
(A) un derivado de nitro aldehído de fórmula (i), con una amina de fórmula (ii), bajo condiciones de aminación reductiva, por ejemplo, con un borohidruro de sodio, tal como triacetato de borohidruro de sodio, en presencia de una base, tal como una base de Hünig, para proporcionar el compuesto intermedio de nitro (iii),



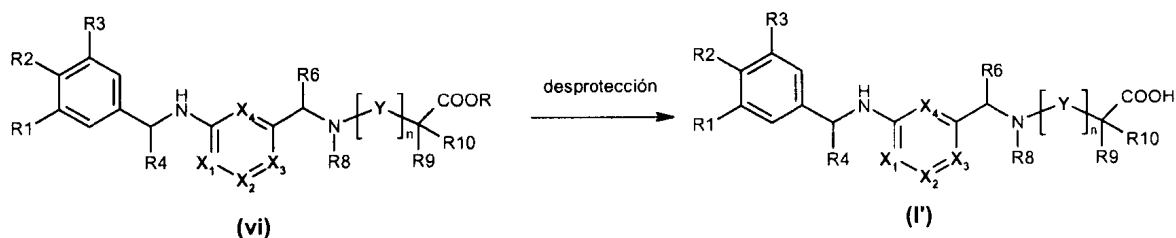
el cual se convierte hasta el derivado de amino (iv), por ejemplo, mediante reducción química, tal como hidrogenación en presencia (por ejemplo, de paladio sobre carbón) o en ausencia de un catalizador (por ejemplo, SnCl₂ en ácido clorhídrico acuoso diluido),



- 5 el cual además reacciona con el derivado de ceto (v), por ejemplo, bajo condiciones de aminación reductiva, por ejemplo, con decaborano, para proporcionar un compuesto (vi),

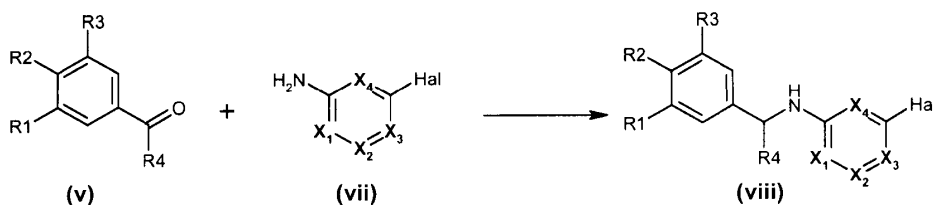


- 10 el cual puede o no disociarse hasta obtener el ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento del éster de fórmula (vi) con un ácido, tal como ácido clorhídrico, o de una manera alternativa, con una base, tal como LiOH en agua, hasta un compuesto final de acuerdo con la definición de la fórmula (I'):

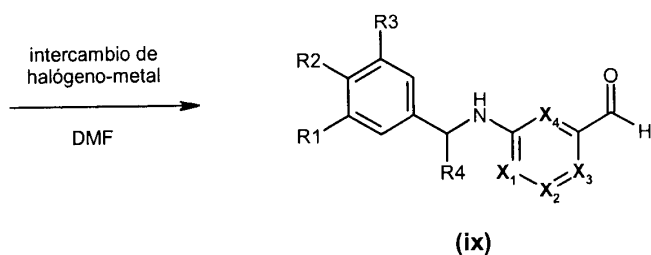


o hacer reaccionar:

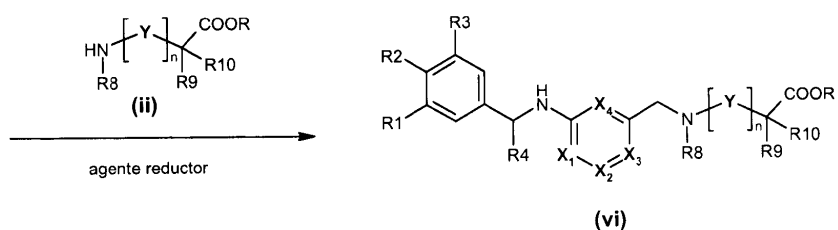
- 15 (B) un derivado ceto de fórmula (v) con un derivado de amina de fórmula (vii), bajo condiciones de aminación reductiva, por ejemplo, con un decaborano, en presencia de un solvente, por ejemplo, metanol, para proporcionar el derivado halogenado de fórmula (viii),



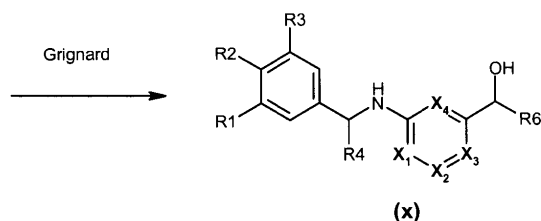
el cual se convierte en el aldehído de fórmula (ix), por ejemplo mediante una reacción de intercambio de halógeno-metal con un reactivo de organolitio apropiado, por ejemplo, t-BuLi (t-butil-litio), y la posterior detención con DMF,



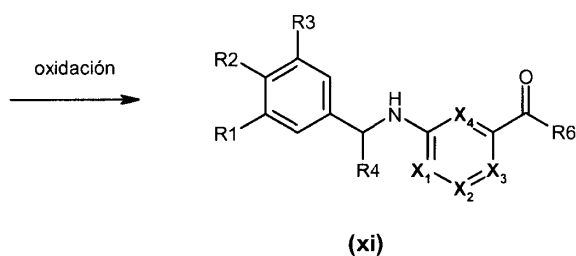
el cual reacciona con la amina de fórmula (ii), bajo condiciones de aminación reductiva, para proporcionar el éster de fórmula (vi), o proporcionará el ácido de fórmula (vi) cuando R = hidrógeno,



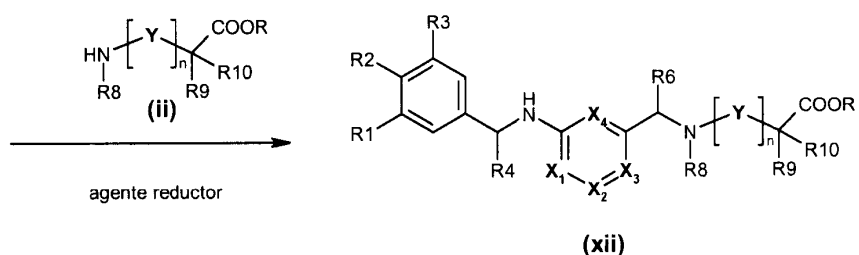
5 o de una manera alternativa, el aldehído de fórmula (ix) se convierte con un reactivo de Grignard apropiado, para proporcionar el derivado de alcohol (x),



10 el cual se convierte en el derivado de cetona (xi) mediante una reacción de oxidación, tal como peryodinato Dess-Martin, o con un complejo de piridina-SO₃, típicamente en presencia de un solvente, por ejemplo un solvente aprótico, por ejemplo cloruro de metileno,

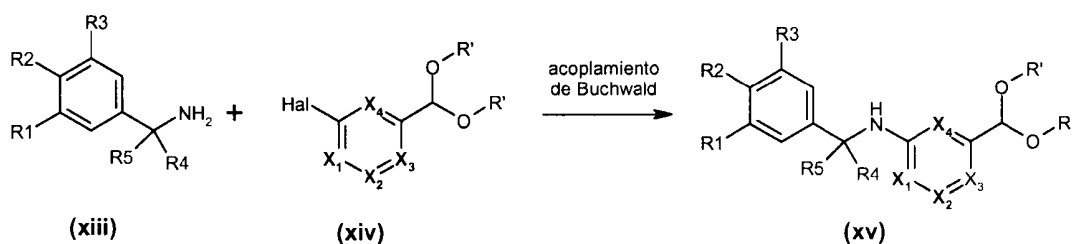


15 cuya cetona (xi) se convierte luego bajo condiciones de aminación reductiva, como se describió anteriormente en la presente invención con una amina de fórmula (ii) en el compuesto final de fórmula (xii), el cual se puede tratar opcionalmente por ejemplo con un ácido, por ejemplo con ácido clorhídrico, o con una base, por ejemplo LiOH en agua, para disociar el éster en el ácido carboxílico (R = hidrógeno);

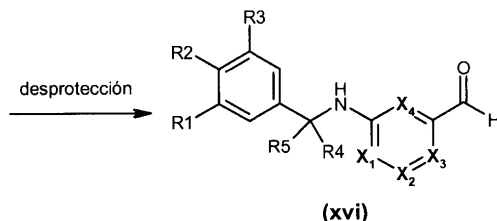


o hacer reaccionar:

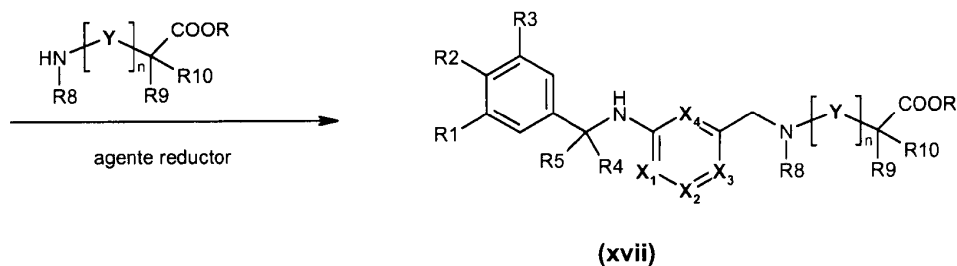
- 5 (C) una amina de fórmula (xiii) con el derivado halogenado (xiv), bajo condiciones de acoplamiento de Buchwald, por ejemplo con un catalizador, por ejemplo tris-(dibencilidenacetona)dipaladio(0), en presencia de una base tal como bis(trimetilsilil)amida de sodio o un ter-butóxido, para proporcionar el derivado de acetal (xv), en donde cada R' representa independientemente un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, bencilo, o en donde ambos R' con los átomos de oxígeno a los cuales están unidos, forman un sistema anular de 5, 6 o 7 miembros, tal como metilendioxolano, etilendioxolano, propilendioxolano,



- 10 el cual se desprotege, por ejemplo mediante la reacción del derivado de acetal con un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, para proporcionar el aldehído (xvi),

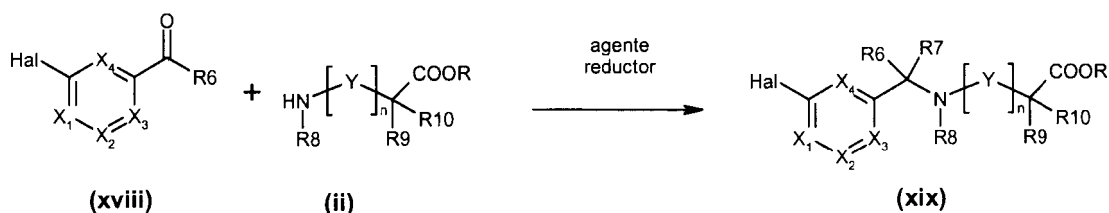


- 15 el cual se hace reaccionar con el derivado de amina de fórmula (ii), para proporcionar el compuesto final de fórmula (xvii), el cual se puede tratar opcionalmente, por ejemplo, con un ácido, por ejemplo con ácido clorhídrico, o de una manera alternativa con una base, tal como LiOH en agua, para disociar el éster en el ácido carboxílico (R = hidrógeno);

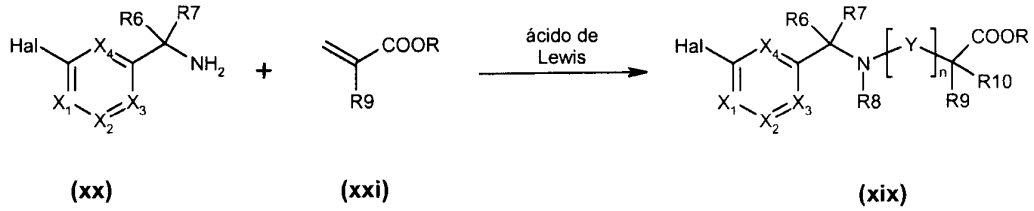


o hacer reaccionar:

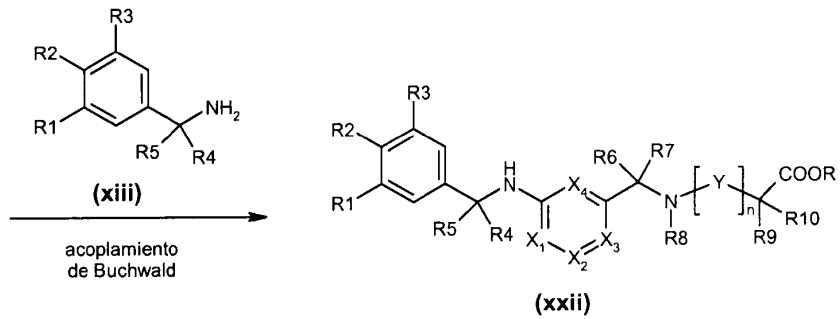
- 20 (D) una halocetona de fórmula (xviii), y una amina de fórmula (ii), bajo condiciones de aminación reductiva, como se describió anteriormente en la presente invención, para proporcionar el compuesto intermedio de haloéster de fórmula (xix),



o de una manera alternativa, un derivado de haloamina de fórmula (xx) reacciona con un derivado de ácido acrílico (xxi), en presencia de un ácido de Lewis, tal como eterato de trifluoruro de boro, para proporcionar el compuesto intermedio de haloéster de fórmula (xix),



5 el cual reacciona con una amina de fórmula (xiii), bajo condiciones de reacción de Buchwald, por ejemplo con un catalizador, por ejemplo tris-(dibencilidenacetona)dipaladio(0), en presencia de una base, tal como bis(trimetilsilil) amida de sodio o un ter-butóxido, para proporcionar el compuesto de éster (xxii), el cual se puede tratar opcionalmente, por ejemplo con un ácido, por ejemplo con ácido clorhídrico, para disociar el éster en el ácido carboxílico (R = hidrógeno).



10