

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 930**

51 Int. Cl.:

C07C 215/28 (2006.01)

C07C 233/22 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2004 E 04790423 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015 EP 1675817**

54 Título: **Derivados de aminoalcanol**

30 Prioridad:

15.10.2003 GB 0324210

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

21.01.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KÜSTERS, ERNST;
OBERER, LUKAS y
SEDELMEIER, GOTTFRIED**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 556 930 T3

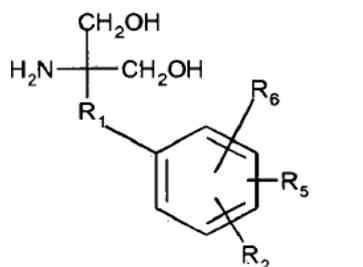
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de aminoalcohol

5 La presente invención se refiere a derivados de aminoalcoholes y a su uso como compuestos farmacéuticos, a un procedimiento para preparar tales compuestos y a compuestos intermedios útiles en tal procedimiento. El documento EP0627406 describe derivados de 2-amino-1,3-propanodiol para usar como inmunosupresores.

Más particularmente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I



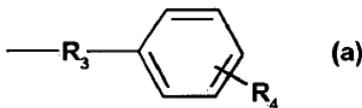
en la que

R₁ es un alquileo de C₂₋₈;

10 R₂ es un alquilo de C₁₋₂₀, opcionalmente sustituido por un halógeno;

R₅ es H o alquilo de C₁₋₂₀; y

R₆ es un radical de fórmula a)



15 en la que R₃ es un alquileo de C₂₋₈ y R₄ es un alquilo de C₁₋₂₀, opcionalmente sustituido por un halógeno, y en la que R₆ está en posición meta, en forma libre o de sal.

Alquilo significa alquilo lineal o ramificado.

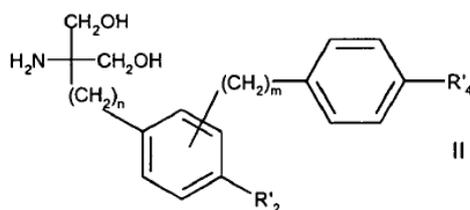
Cuando R₅ es un alquilo de C₁₋₂₀, puede preferiblemente ser alquilo con hasta 14 átomos de carbono.

Los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos en los que R₁ y/o R₃ en el radical de fórmula a) es un alquileo de C₁₋₄, por ej., etileno. El radical de fórmula a) está en meta.

20 R₂ es preferiblemente un alquilo de C₆₋₁₄, por ej., octilo, opcionalmente sustituido por un halógeno. R₂ puede estar en orto, meta o para, preferiblemente en para.

R₄ es preferiblemente un alquilo de C₆₋₁₄, por ej., octilo, opcionalmente sustituido por un halógeno. R₄ puede estar en orto, meta o para, preferiblemente en para.

Los compuestos particularmente preferidos son los de fórmula II



25

en la que

n es un número entero de 2 a 4, por ej. 2;

m es un número entero de 2 a 4, por ej. 2;

R'₂ es un alquilo de C₆₋₁₄, por ej., octilo; y

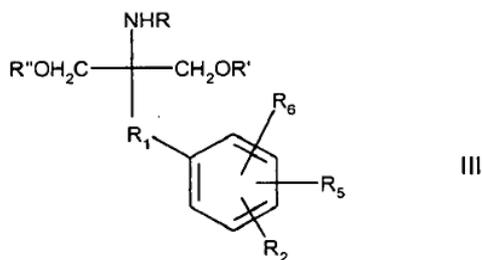
R₄ es un alquilo de C₆₋₁₄, por ej., octilo;

en forma libre o de sal.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma libre o en forma de sal, por ej., sales de adición de ácidos con, por ej., ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico.

5 Los compuestos de fórmula I y sus sales de la presente invención abarcan las formas de hidrato y solvato.

Un compuesto de fórmula I puede prepararse desprotegiendo un compuesto de fórmula III:



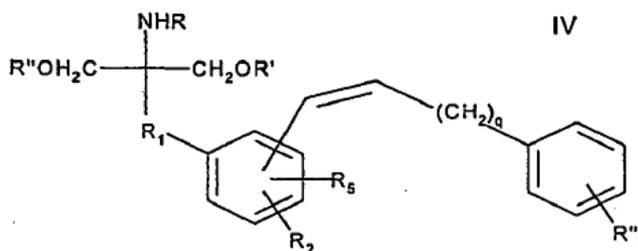
en la que R₁, R₂, R₅ y R₆ son como se definieron en la fórmula I, y cada uno de R, R' y R'' es el grupo protector acilo; y recuperando el compuesto resultante de fórmula I en forma libre o de sal.

10 El procedimiento puede realizarse según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo por hidrólisis catalizada por bases o ácidos, por ej., como se describe en los ejemplos.

Los grupos protectores, su introducción y separación se describen, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene et al., John Wiley & Sons Inc., Segunda Edición, 1991. Cada grupo protector, por ej. el grupo R que protege al grupo amino y/o uno o ambos de los grupos protectores R' y R'', es acilo, por ej. un residuo R_y-CO- en el que R_y es alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo o fenilo-alquilo de C₁₋₄, por ej. acetilo.

15

Un compuesto de fórmula III usado como material de partida y donde R₆ es un radical de fórmula a) puede prepararse reduciendo un compuesto de fórmula IV



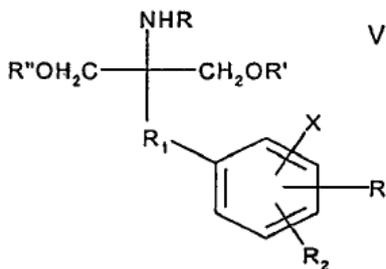
en la que R, R', R'', R₁, R₂ y R₅ son como se definieron anteriormente;

20 R''₄ tiene el significado de R₄ o es -CO-alquilo de C₁₋₁₉; y

q es un número entero de 0 a 6;

usando métodos conocidos, por ej. reducción con hidrógeno y un catalizador de paladio. El compuesto de fórmula IV puede estar en forma cis o trans.

Puede prepararse un compuesto de fórmula IV haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V

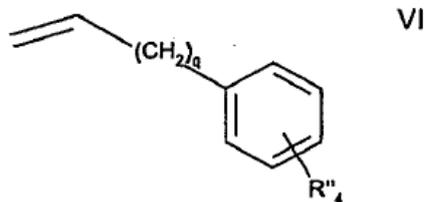


25

en la que R, R', R'', R₁, R₂ y R₅ son como se definieron anteriormente; y

X es un halógeno, por ej. bromo;

Con un compuesto de fórmula VI:



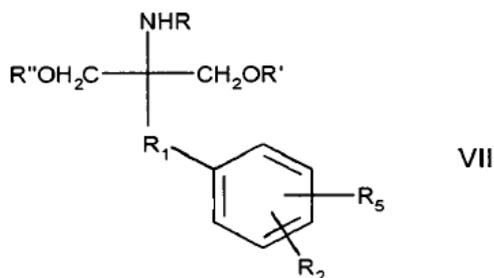
en la que q y R''4 son como se definieron anteriormente;

- 5 usando, por ej., métodos conocidos, por ejemplo por condensación de Heck, por ej., por reacción con Pd(P(C₆H₅)₃)₄ o Pd(II)-acetato/P(t-Bu)₃.

Los compuestos preferidos de fórmulas V y VI son aquellos que pueden usarse para producir un compuesto de fórmula II, es decir compuestos de fórmula V en la que R₁ es un alquileo de C₁₋₄ y R₂ está en la posición para y es igual a R'₂ como se definió en la fórmula II, y compuestos de fórmula VI en la que R₄ está en la posición para y es igual a R'₄ como se definió en la fórmula II, estando el radical de fórmula (a) preferiblemente en posición meta u orto.

10

Puede prepararse un compuesto de fórmula V halogenando, por ej. bromando con un agente bromante, por ej. HBr, Br₂ o N-bromosuccinimida, un compuesto de fórmula VII:



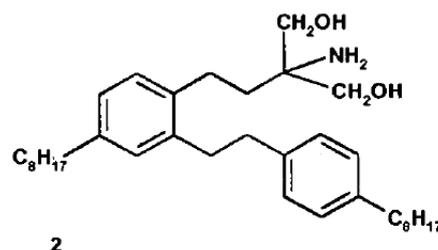
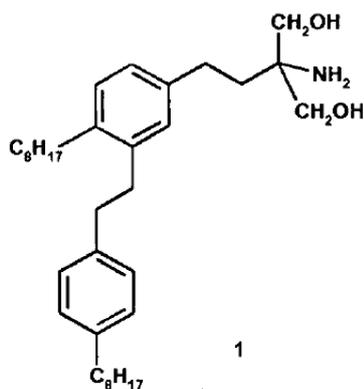
15 en la que R, R', R'', R₁, R₂ y R₅ son como se definieron anteriormente. Los isómeros de compuestos de fórmula V formados mediante este procedimiento, en los cuales el átomo de halógeno está unido al anillo de benceno en posiciones alternativas, pueden separarse mediante procedimientos estándar, por ej. cromatografía en columna. Preferiblemente, la bromación con N-bromosuccinimida se lleva a cabo a temperatura ambiente.

Los compuestos de las fórmulas III a V son intermedios útiles en la producción de los compuestos de las fórmulas I y II y también forman parte de la presente invención. Los compuestos de las fórmulas VI y VII son conocidos o pueden producirse según métodos conocidos.

20

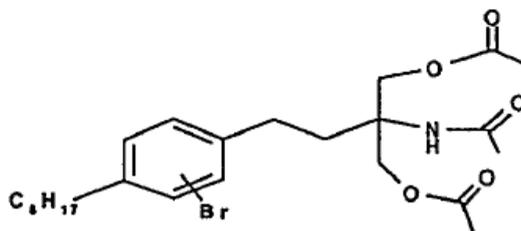
Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran realizaciones de la invención.

Ejemplo: 2-Amino-2-(2-(4-octil-3-[2-(4-octil-fenil)-etil]-fenil)-etil)-propano-1,3-diol (1) y compuesto de referencia 2-amino-2-(2-(4-octil-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-fenil)-etil)-propano-1,3-diol (2)



25 a) Se añaden 400 mL de ácido acético a 30 g del éster de 2-acetoximetil-2-acetilamino-4-(4-octil-fenil)-butilo del ácido acético. A esta disolución incolora se añaden a temperatura ambiente 24,6 g de N-bromosuccinimida y la

mezcla resultante se agita a temperatura ambiente y en la oscuridad durante un mes. Seguidamente, se añade 1 L de cloruro de metileno y la mezcla se lava con agua. La fase orgánica se evapora a sequedad, dando un residuo cristalino marrón que comprende una mezcla de 2 bromo-isómeros en los que Br está en orto o en para:



5 Los 2 isómeros resultantes se separan por cromatografía en columna en una columna chiralpak-AD usando como eluyente una mezcla de n-hexano/propanol 100:5 v/v.

b1) Se disuelven en 120 mL de dimetilformamida 6 g del éster de 2-acetoximetil-2-acetilamino-4-(3-bromo-4-octil-fenil)-butilo del ácido acético, 0,87 g de acetato de sodio, 3,08 g de 4-octanoil-1-vinil-benceno y 2,06 g de tetrakis-(trifenilfosfina)-Pd, y la mezcla se calienta a 150°C durante 2 horas. Se añaden otros 0,52 g de tetrakis-(trifenilfosfina)-Pd y la mezcla se calienta adicionalmente a 150°C durante 2 horas. La mezcla negra se concentra a sequedad. Se añaden 10 mL de acetonitrilo, la mezcla se filtra por Celflok y se concentra de nuevo. El aceite marrón resultante se disuelve con 50 mL de acetonitrilo, dando el éster de 2-acetoximetil-2-acetilamino-4-{4-octil-2-[3-(4-octil-fenil)-vinil]-fenil}-butilo del ácido acético.

b2) Se disuelven en 200 mL de dimetilformamida 22,5 g del éster de 2-acetoximetil-2-acetilamino-4-(2-bromo-4-octil-fenil)-butilo del ácido acético, 1,21 g de acetato de sodio, 4,25 g de 4-octanoil-1-vinil-benceno y 277 mg de acetato de Pd, y la mezcla se calienta a 150°C. Después de la adición de 1,2 mL de tri-t-butil-fosfina, la mezcla se agita durante 2 horas a 150°C. Cuando la reacción finaliza se añaden 5 mL de agua. El residuo negro se concentra a sequedad y se trata como se describió anteriormente en b1). El éster de 2-acetoximetil-2-acetilamino-4-{4-octil-2-[2-(4-octil-fenil)-vinil]-fenil}-butilo del ácido acético se purifica por cromatografía en columna usando acetonitrilo como eluyente.

c1) Se disuelven 2,01 g del compuesto de b1) en 200 mL de etanol, se añaden 5x400 mg de Pd/C y la mezcla se hidrogena con H₂ hasta que finalice. La mezcla se filtra a continuación y se concentra a sequedad.

c2) Se disuelven 2,28 g del compuesto de b2) en 200 mL de etanol, se añaden 4x285 mg de Pd/C y la mezcla se hidrogena con H₂ hasta que finalice. La mezcla se filtra a continuación y se concentra a sequedad.

d1) Se disuelven 1,68 g del compuesto de c2) en 15 mL de metanol y se calienta a 50°C. Se añade una mezcla de 4,25 mL de agua y 1,0 mL de NaOH. La mezcla resultante se agita durante 2 horas a 70°C. La mezcla se extrae con 3,1 L de cloruro de metileno y 2,1 L de agua, se seca con sulfato de magnesio y se evapora a sequedad, dando el compuesto 1 del título el cual se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente hexano/isopropanol 70/30.

d2) Se disuelven 2,35 g del compuesto de c1) en 20 mL de metanol y se calienta a 50°C. Se añade una mezcla de 6 mL de agua y 1,46 mL de NaOH. La mezcla resultante se agita durante 2 horas a 70°C. La mezcla se extrae con 3,1 L de cloruro de metileno y 2,1 L de agua, se seca con sulfato de magnesio y se evapora a sequedad, dando el compuesto 2 del título el cual se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente hexano/etanol (70/30 → 80/20).

35 Los datos de RMN están en línea con los 2 compuestos del título.

Los compuestos de fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ej. agonismo de receptores S1P, por ej. como se indica en ensayos *in vitro* e *in vivo* y están por lo tanto indicados para terapia.

A. Afinidad de enlace de los agonistas de los receptores S1P a receptores S1P individuales de ser humano.

40 Transfección transitoria de receptores S1P de ser humano en células HEK293

Se clonan los receptores S1P y las proteínas G_i y se mezclan cantidades iguales de 4 cDNAs del receptor EDG, G_i-α, G_i-β, G_i-γ y se usan para transfectar monocapas de células HEK293 usando el método de precipitación de fosfato de calcio (M. Wigler et al., Cell. 1977; 11; 223 y DS. Im et al., Mol. Pharmacol. 2000; 57; 753). Brevemente, se añade una mezcla de DNA que contiene 25 µg de DNA y CaCl₂ 0,25 M a HEPES tamponado con Na₂HPO₄ 2 mM. Se envenenan monocapas subconfluentes de células HEK293 con cloroquina 25 mM, y el precipitado de DNA se aplica a continuación a las células. Después de 4 h, las monocapas se lavan con disolución salina tamponada con fosfatos

y se vuelve a alimentar con medio (90% de medio esencial modificado de Dulbecco (DMEM):F-12 1:1 + 10% de suero fetal bovino). Las células se cosechan 48-72 h después de la adición de DNA raspando en tampón HME (en mM: HEPES 20, MgCl₂ 5, EDTA 1, pH 7,4) que contiene sacarosa al 10% en hielo, y se rompe usando un homogeneizador Dounce. Después de centrifugar a 800xg, el sobrenadante se diluye con HME sin sacarosa y se centrifuga a 100.000 x g durante 1 h. El pellet resultante se rehomogeneiza y centrifuga una segunda hora a 100.000 x g. El pellet de membrana bruta se resuspende en HME con sacarosa, se divide en partes alícuotas y se congela instantáneamente por inmersión en nitrógeno líquido. Las membranas se almacenan a 70°C. La concentración de proteínas se determina espectroscópicamente mediante el ensayo de proteínas de Bradford.

Ensayo de enlace a GTP γ S usando preparaciones de receptor S1P/membrana de HEK293

- 10 Se realizan experimentos de enlace a GTP γ S como describen DS. Im et al., Mol. Pharmacol. 2000; 57:753. El enlace de GTP γ S mediado por ligandos a proteínas G se mide en tampón de enlace GTP (en mM. HEPES 50, NaCl 100, MgCl₂ 10, pH 7,5) usando 25 μ g de una preparación de membrana a partir de células HEK293 transitoriamente transfectadas. Se añade ligando a las membranas en presencia de GDP 10 μ M y [³⁵S]GTP γ S 0,1 nM (1200 Ci/mmol) y se incuba a 30°C durante 30 min. El GTP γ S enlazado se separa del no enlazado usando el cosechador Brandel (Gaithersburg, MD) y se cuenta con un contador de centelleo líquido.

B. In vivo: Reducción de linfocitos en la sangre

- 20 Se administra oralmente a ratas por alimentación forzada un compuesto de fórmula I o el vehículo. El día 1 se obtiene sangre de la cola para la monitorización hematológica, para dar los valores individuales de la línea base, y a las 2, 6, 24, 48 y 72 horas después de la aplicación. En este ensayo, los compuestos de fórmula I reducen los linfocitos de la sangre periférica cuando se administran en una dosis de 0,03 a 3 mg/kg.

Los compuestos de fórmula I son por lo tanto útiles como agonistas o antagonistas de los receptores esfingosina-1 fosfato (S1P) para:

- 25 a) Tratamiento y prevención del rechazo a los trasplantes de órganos o tejidos, por ejemplo para el tratamiento de los receptores de trasplantes de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, hígado, riñón, páncreas, piel o córnea, y la prevención de la enfermedad injerto contra huésped, tal como algunas veces ocurre tras el trasplante de médula ósea; particularmente en el tratamiento del rechazo agudo o crónico de alo y xenoinjertos o en el trasplante de células que producen insulina, por ej. células de los islotes pancreáticos;

- 30 b) Tratamiento y prevención de enfermedades autoinmunes o de afecciones inflamatorias, por ej. artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I o II y los trastornos asociados con las mismas, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveitis, psoriasis, oftalmopatía de Graves, alopecia areata y otras, enfermedades alérgicas, por ej. asma alérgica, dermatitis atópica, rinitis/conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica de contacto, enfermedades inflamatorias opcionalmente con reacciones aberrantes subyacentes, por ej. enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, asma intrínseca, lesión inflamatoria del pulmón, lesión inflamatoria del hígado, lesión glomerular inflamatoria, aterosclerosis, osteoartritis, dermatitis de contacto irritante y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos inmunológicamente mediados, enfermedad inflamatoria del ojo, queratoconjuntivitis, miocarditis o hepatitis.

- 40 Para los usos anteriores la dosificación requerida desde luego variará dependiendo del modo de administración, la afección particular a tratar y el efecto deseado. En general, se obtienen resultados satisfactorios con dosificaciones diarias de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Una dosificación diaria indicada en los mamíferos más grandes, por ej. los seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a 2000 mg, convenientemente administrada, por ejemplo, en dosis divididas de hasta cuatro veces por día o en forma retardada.

- 45 Los compuestos de fórmula I pueden administrarse por cualquier ruta apropiada, por ej. oralmente, por ejemplo en forma de un comprimido o cápsula, tópica o parenteralmente, por ejemplo intravenosamente. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable pueden fabricarse de manera convencional por mezclado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las formas unitarias de dosificación para la administración oral contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg de sustancia activa.

Los compuestos de fórmula I pueden administrarse en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo como se indicó anteriormente. Tales sales pueden prepararse de manera convencional y exhibir el mismo orden de magnitud que los compuestos libres.

- 55 Los compuestos de fórmula I pueden administrarse como el único ingrediente activo o junto con otros fármacos en regímenes inmunomoduladores o con otros agentes antiinflamatorios, por ej. para el tratamiento o prevención del rechazo agudo o crónico a los aloinjertos, o de trastornos inflamatorios o autoinmunes. Por ejemplo, pueden usarse en combinación con agentes inhibidores de la calcineurina, por ej. ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281,

5 ASM 981; un agente inhibidor de mTOR, por ej. rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, CCI779, ABT578 o AP23573, etc.; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; otros agonistas de los receptores S1P, por ej. FTY 720 o uno de sus análogos; leflunomida o sus análogos; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato mofetilo; 15-desoxiespergualina o sus análogos; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ej., anticuerpos monoclonales para los receptores de los leucocitos, por ej., MHC, CD2, CD3, CD4, CD 11a/CD18, CD7, CD25, CD 10 27, B7, CD40, CD45, CD58, CD 137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB o sus ligandos, por ej. CD154; u otros compuestos inmunomoduladores, por ej. una molécula recombinante que al menos tenga una porción del dominio extracelular de CTLA4 o uno de sus mutantes, por ej. al menos una porción extracelular de CTLA4 o uno de sus mutantes unido a una secuencia proteica no CTLA4, por ej. CTLA4lg (por ej. designada ATCC 68629) o uno de sus mutantes, por ej. LEA29Y, u otros agentes inhibidores de las moléculas de adhesión, por ej. mAbs o agentes inhibidores de bajo peso molecular que incluyen los antagonistas de LFA-1, antagonistas de las selectinas y los antagonistas de VLA-4.

15 Cuando se administra un compuesto de fórmula I junto con otro agente inmunomodulador o antiinflamatorio, las dosificaciones del agente inmunomodulador o antiinflamatorio por supuesto variarán dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, de la afección a tratar, etcétera.

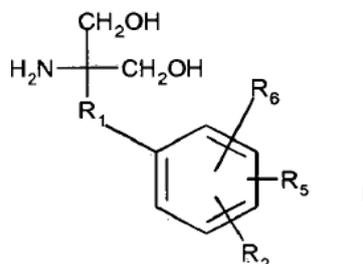
Así, la presente invención proporciona:

1. Un compuesto para usar en un método para tratar o prevenir el rechazo a los trasplantes de órganos o tejidos, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 2. Un compuesto para usar en un método para tratar o prevenir una enfermedad autoinmune o una afección inflamatoria, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
3. Un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar como un compuesto farmacéutico.
- 25 4. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula I, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
5. Uso de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento, por ej. en un método como se describió anteriormente.
- 30 6. Una combinación farmacéutica, que comprende (a) un compuesto de fórmula I, y (b) una segunda sustancia fármaco, siendo dicha segunda sustancia fármaco adecuada para la prevención o el tratamiento de una afección descrita anteriormente.
7. Un compuesto para usar en un método que comprende la co-administración, por ej. concomitantemente o en secuencia, de (a) un compuesto de fórmula I, y (b) una segunda sustancia fármaco, siendo dicha segunda sustancia fármaco adecuada para la prevención o el tratamiento de una afección descrita anteriormente.

35

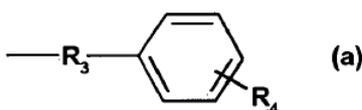
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



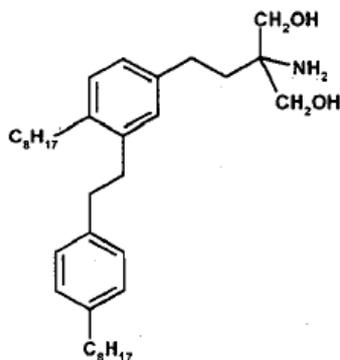
en la que

- 5 R₁ es un alquileo de C₂₋₈;
- R₂ es un alquilo de C₁₋₂₀, opcionalmente sustituido por un halógeno;
- R₅ es H o alquilo de C₁₋₂₀; y
- R₆ es un radical de fórmula a)



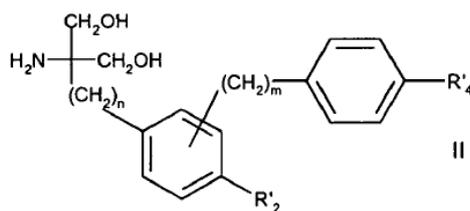
10 en la que R₃ es un alquileo de C₂₋₈ y R₄ es un alquilo de C₁₋₂₀, opcionalmente sustituido por un halógeno, y en la que R₆ está en posición meta, en forma libre o de sal.

- 2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R₂ es un alquilo de C₆₋₁₄.
- 3. Un compuesto según la reivindicación 2, donde R₂ es octilo.
- 15 4. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, donde R₂ está en posición para.
- 5. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, donde R₁ y/o R₃ es un alquileo de C₁₋₄.
- 6. Un compuesto según la reivindicación 5, donde R₁ y/o R₃ es etileno.
- 7. Un compuesto según la reivindicación 1, el cual tiene la siguiente fórmula



20 en forma libre o de sal.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es de fórmula II



en la que

n es un número entero de 2 a 4;

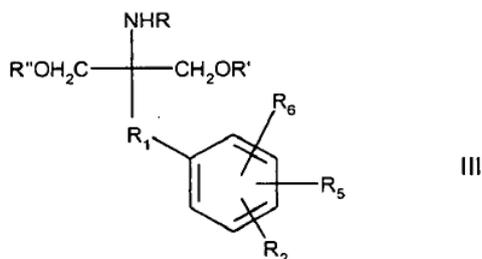
m es un número entero de 2 a 4;

5 R'2 es un alquilo de C6-14; y

R'4 es un alquilo de C6-14;

en forma libre o de sal.

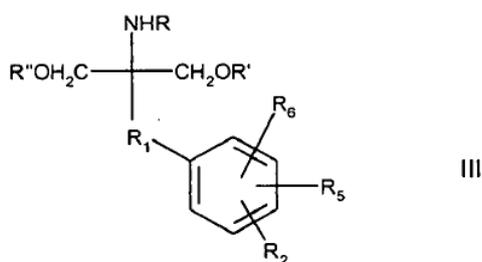
9. Un procedimiento para producir un compuesto según la reivindicación 1, que comprende desproteger un compuesto de fórmula III:



10

en la que R1, R2, R5 y R6 son como se definieron en la reivindicación 1, y cada uno de R, R' y R'' es el grupo protector acilo; y recuperar el compuesto resultante de fórmula I en forma libre o de sal.

10. Un compuesto de fórmula III:



15

en la que R1, R2, R5 y R6 son como se definieron en la reivindicación 1, y cada uno de R, R' y R'' es el grupo protector acilo, en forma libre o de sal.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento terapéutico del cuerpo humano.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para usar en un método para prevenir o tratar el rechazo a los trasplantes de órganos o tejidos, o una enfermedad autoinmune o una afección inflamatoria.

25

14. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y (b) una segunda sustancia fármaco, siendo dicha segunda sustancia fármaco adecuada para la prevención o el tratamiento del rechazo a los trasplantes de órganos o tejidos, o de una enfermedad autoinmune o de una afección inflamatoria.