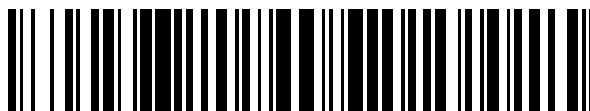


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 879**

51 Int. Cl.:

C07C 217/64	(2006.01)	A61P 37/08	(2006.01)
A61K 31/137	(2006.01)	A61P 41/00	(2006.01)
A61K 31/165	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/343	(2006.01)	C07C 255/54	(2006.01)
A61K 31/36	(2006.01)	C07C 255/59	(2006.01)
A61K 31/381	(2006.01)	C07C 317/22	(2006.01)
A61K 31/4453	(2006.01)	C07C 323/19	(2006.01)
A61K 31/5375	(2006.01)	C07C 323/32	(2006.01)
A61K 31/661	(2006.01)	C07D 211/14	(2006.01)
A61P 37/02	(2006.01)	C07F 9/653	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2008 E 08777226 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 2168944**

54 Título: **Compuesto de amina y su uso farmacéutico**

30 Prioridad:

14.06.2007 JP 2007157128

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

08.09.2016

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.0%)
3-2-10, Dosho-machi, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**KIUCHI, MASATOSHI;
TASHIRO, KAORU;
HAMADA, MAIKO y
SUGAHARA, KUNIO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

ES 2 581 879 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

Compuesto de amina y su uso farmacéutico

Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto de amina y su uso como un medicamento.

5 Técnica anterior

En los últimos años, se usa un inhibidor de calcineurina como ciclosporina y FK506 para reducir los rechazos en pacientes que recibieron trasplantes de órganos. Sin embargo, cierto tipo de inhibidor de calcineurina como la ciclosporina a veces causa efectos colaterales tóxicos tales como nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, neurotoxicidad, y similares. Así, está en curso el desarrollo de un medicamento más seguro y muy efectivo para reducir los rechazos en pacientes después de trasplante.

Los documentos de patente 1 - 3 revelan compuestos de 2-aminopropano-1,3-diol útiles como un supresor del rechazo (agudo o crónico) en trasplante de órganos o de médula ósea o como un fármaco terapéutico para varias enfermedades autoinmunes tales como psoriasis, enfermedad de Behcet, y similares o enfermedades reumatológicas.

15 Uno de estos compuestos, clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol (a veces denominado de ahora en más en la presente como FTY720) es un compuesto actualmente bajo desarrollo clínico como un supresor de rechazos en trasplante de riñón o un fármaco terapéutico para esclerosis múltiple. FTY720 se convierte rápidamente en FTY720 fosforilado [de ahora en más en la presente, a veces denominado como FTY720-P, por ejemplo, 2-amino-2-fosforiloximetil-4-(4-octilfenil)butanol] por esfingosina quinasa en el cuerpo. FTY720-P actúa como un agonista en 4 tipos de receptores de S1P (excepto S1P2) de 5 tipos de receptores de esfingosina-1-fosfato (de ahora en más en la presente, a veces denominado como S1P1 - S1P5) (documento no patente 1).

25 Recientemente se informó que S1P1 en los receptores de S1P es esencial para la emigración de linfocitos maduros del timo y los tejidos linfoides secundarios. FTY720-P regula hacia abajo S1P1 en linfocitos actuando como un agonista de S1P1. Como resultado, se sugirió que la emigración de linfocitos maduros del timo y los tejidos linfoides secundarios es inhibida y los linfocitos maduros en circulación en sangre se aíslan en los tejidos linfoides secundarios, donde se exhibe una acción inmunosupresora (documento no patente 2).

30 Por otro lado, se teme que los compuestos convencionales de 2-aminopropano-1,3-diol causen una expresión transitoria de bradicardia como un efecto colateral y para resolver este problema, se han informado de muchos nuevos compuestos obtenidos por modificación de la estructura química del compuesto de 2-aminopropano-1,3-diol. A partir de esos compuestos, como un compuesto con un sustituyente añadido al anillo benceno de FTY720, el documento de patente 4 revela un derivado de aminopropanol como un modulador del receptor de S1P que tiene un grupo fosfato y los documentos de patente 5 y 6 revelan ambos derivados de aminopropanol como moduladores del receptor de S1P. Sin embargo, no se revela un grupo trihaloalquilo, por ejemplo, un grupo trifluorometilo, como un sustituyente en el anillo benceno en estos documentos. En cualquier evento, ninguno de ellos alcanzó un nivel satisfactorio respecto de la seguridad de un producto farmacéutico, según la situación actual.

Documento de patente 1: WO 94/08943

Documento de patente 2: WO 96/06068

Documento de patente 3: WO 98/45249

40 Documento de patente 4: WO 02/076995

Documento de patente 5: WO 2004/096752

Documento de patente 6: WO 2004/110979

Documento no patente 1: Science, 2002, Vol. 296, páginas 346 - 349

Documento no patente 2: Nature, 2004, Vol. 427, páginas 355 - 360

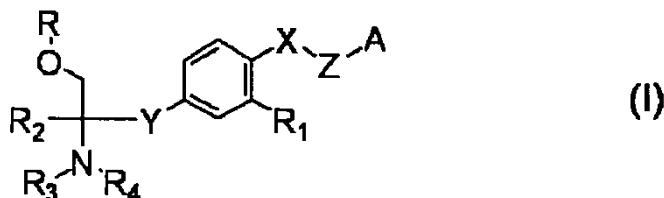
45 Descripción de la invención**Problemas a resolver por la invención**

Un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un nuevo compuesto de amina superior en la acción inmunosupresora, acción supresora de rechazos, y similares, que muestre menores efectos colaterales, por ejemplo, de bradicardia, y similares.

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han realizado intensos estudios teniendo en cuenta las situaciones antes mencionadas y hallaron que un compuesto de amina que tiene una fórmula estructural particular como se muestra más abajo puede lograr el objeto deseado, que resultaba en la culminación de la presente invención. Conforme a ello, la esencia de la presente invención es la siguiente.

(1) Un compuesto de amina representado por la siguiente fórmula (I)



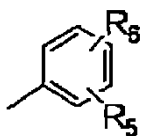
en donde R es un átomo de hidrógeno o $P(=O)(OH)_2$, X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y es $-CH_2CH_2-$ o $-CH=CH-$, Z es alquileno que tiene 1 a 5 átomos de carbono, alquilenilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono o alquinileno que tiene 2 a 5 átomos de carbono, R_1 es trifluorometilo, R_2 es alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o átomo de halógeno, R_3 y R_4 son opcionalmente iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono y A es arilo opcionalmente sustituido que tiene 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene 5 a 10 átomos constituyentes del anillo, que contiene, como átomos constituyentes del anillo, 1 ó 2 átomos de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene 3 a 7 átomos de carbono, que está opcionalmente condensado con benceno opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo que tiene 5 a 7 átomos constituyentes del anillo, que contiene, como átomos constituyentes del anillo, opcionalmente sustituido 1 ó 2 átomos de átomo de nitrógeno y átomo de oxígeno o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

(2) El compuesto de amina de (1), en donde X es un átomo de oxígeno, R_3 es un átomo de hidrógeno y R_4 es un átomo de hidrógeno o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

(3) El compuesto de amina de (1) o (2), en donde A es arilo opcionalmente sustituido que tiene 6 a 10 átomos de carbono o heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene 5 a 9 átomos constituyentes del anillo, que contiene, como átomos constituyentes del anillo, 1 ó 2 átomos de átomo de azufre y átomo de oxígeno o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

(4) El compuesto de amina de cualquiera de (1) a (3), en donde A no está sustituido o cuando tiene sustituyentes, la cantidad de los sustituyentes es 1 a 3, los sustituyentes son iguales o diferentes y cada uno es alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono; alquilsulfinilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono; alquilsulfonilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono; alquilcarbonilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono; un átomo de halógeno; ciano; nitro; cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono; arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono; aralquiloxi que tiene 7 a 14 átomos de carbono; o ariloxi que tiene 6 a 10 átomos de carbono; o alquileno que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con oxo o un átomo de halógeno, alquilenoxi que tiene 2 ó 3 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con oxo o un átomo de halógeno o alquilendioxi que tiene 1 ó 2 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con oxo o un átomo de halógeno, cada uno de los cuales está formado por dos sustituyentes de los anteriores en combinación o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

(5) El compuesto de amina de cualquiera de (1) a (4), en donde A está representado por



en donde R_5 y R_6 pueden ser iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un átomo de halógeno o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

- (6) El compuesto de amina de cualquiera de (1) a (5), en donde Z es trimetileno o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.
- (7) El compuesto de amina de cualquiera de (1) a (6), en donde R₁ es trifluorometilo o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.
- 5 (8) El compuesto de amina de cualquiera de (1) a (7), en donde R₂ es hidroximetilo o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.
- (9) El compuesto de amina de cualquiera de (1) a (8), en donde R es un átomo de hidrógeno o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.
- 10 (10) El compuesto de amina de cualquiera de (1) a (8), en donde el compuesto de la fórmula (I) es cualquiera de los siguientes a - z y aa - ff o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos:
- a. 2-amino-2-(2-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}etil)propano-1,3-diol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 15 b. 2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- c. 2-amino-2-(2-{3-trifluorometil-4-[3-(3-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}etil)propano-1,3-diol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- d. 2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-{3-trifluorometil-4-[3-(3-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 20 e. 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- f. 2-amino-4-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 25 g. 2-amino-2-(2-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- h. 2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- i. 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 30 j. 2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- k. 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 35 l. 2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- m. 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- n. 2-amino-4-{4-[3-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 40 o. (R)-2-amino-2-metil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- p. Éster mono(2-amino-2-metil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butílico) de ácido (R)-fosfórico o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 45 q. (R)-2-amino-2-etil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- r. Éster mono(2-amino-2-etil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butílico) de ácido (R)-fosfórico o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos

- s. 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-clorofenil)aliloxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- t. 2-amino-4-{4-[3-(3-clorofenil)aliloxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 5 u. (E)-2-amino-2-{2-[4-(3-fenilpropoxi)-3-trifluorometilfenil]vinil}propano-1,3-diol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- v. (E)-2-amino-4-[4-(3-fenilpropoxi)-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)-3-butenol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 10 w. (E)-2-amino-2-(2-{4-[3-(2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}vinil)propano-1,3-diol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- x. (E)-2-amino-4-{4-[3-(2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)-3-butenol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- i. (R)-2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-metilbutanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 15 z. Éster mono(2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-metilbutílico) de ácido fosfórico o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- aa. (R)-2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-etilbutanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 20 bb. Éster mono(2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-etilbutílico) de ácido (R)-fosfórico o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- cc. (R)-2-amino-2-etil-4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 25 dd. Éster mono(2-amino-2-etil-4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butílico) de ácido (R)-fosfórico o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- ee. (R)-2-amino-2-etil-4-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 30 ff. Éster mono(2-amino-2-etil-4-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butílico) de ácido (R)-fosfórico o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.
- (11) 2-Amino-2-(2-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}etil)propano-1,3-diol o uno de sus clorhidratos.
- (12) 2-Amino-2-(2-{3-trifluorometil-4-[3-(3-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}etil)propano-1,3-diol o uno de sus clorhidratos.
- 35 (13) 2-Amino-2-(2-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol o uno de sus clorhidratos.
- (14) 2-Amino-2-(2-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol o uno de sus clorhidratos.
- (15) 2-Amino-2-(2-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol o uno de sus clorhidratos.
- 40 (16) 2-Amino-2-(2-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol o uno de sus clorhidratos.
- (17) 2-Amino-2-(2-{4-[3-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol o uno de sus clorhidratos.
- (18) (R)-2-Amino-2-metil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol o uno de sus clorhidratos.
- (19) (R)-2-Amino-2-etil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol o uno de sus clorhidratos.
- 45 (20) 2-Amino-2-(2-{4-[3-(3-clorofenil)aliloxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol o uno de sus clorhidratos.
- (21) (E)-2-Amino-2-(2-{4-(3-fenilpropoxi)-3-trifluorometilfenil}vinil)propano-1,3-diol o uno de sus clorhidratos.

(22) (E)-2-Amino-2-(2-{4-[3-(2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}vinil)propano-1,3-diol o uno de sus clorhidratos.

(23) (R)-2-Amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-metilbutanol o uno de sus clorhidratos.

(24) (R)-2-Amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-etilbutanol o uno de sus clorhidratos.

(25) (R)-2-Amino-2-etil-4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol o uno de sus clorhidratos.

5 (26) (R)-2-Amino-2-etil-4-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol o uno de sus clorhidratos.

(27) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de (1) a (10) o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos o un compuesto de cualquiera de (11) a (26) o uno de sus clorhidratos,

y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 (28) La composición farmacéutica de (27), que se usa para el tratamiento o la prevención de una enfermedad autoinmune; prevención o supresión de resistencia o rechazo agudo o rechazo crónico de trasplantes de un órgano o tejido; tratamiento o prevención de enfermedad de injerto versus huésped (GvH) causada por trasplante de médula ósea; o tratamiento o prevención de una enfermedad alérgica.

15 (29) La composición farmacéutica de (28), en donde la enfermedad autoinmune es artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, encefalomiелitis, lupus eritematoso sistémico, lupus nefritis, síndrome de nefrosis, psoriasis o diabetes mellitus de tipo I.

(30) La composición farmacéutica de (28), en donde la enfermedad alérgica es dermatitis atópica, rinitis alérgica o asma.

20 (31) Uso de un compuesto de cualquiera de (1) a (10) o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos o a compuesto de cualquiera de (11) a (26) o uno de sus clorhidratos para la producción de un agente para el tratamiento o la prevención de una enfermedad autoinmune; un agente para la prevención o supresión de resistencia o rechazo agudo o rechazo crónico de trasplantes de un órgano o tejido; un agente para el tratamiento o la prevención de enfermedad de injerto versus huésped (GvH) causada por trasplante de médula ósea; o un agente para el tratamiento o la prevención de una enfermedad alérgica.

25 (32) El uso de (31), en donde la enfermedad autoinmune es artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, encefalomiелitis, lupus eritematoso sistémico, lupus nefritis, síndrome de nefrosis, psoriasis o diabetes mellitus de tipo I.

(33) El uso de (31), en donde la enfermedad alérgica es dermatitis atópica, rinitis alérgica o asma.

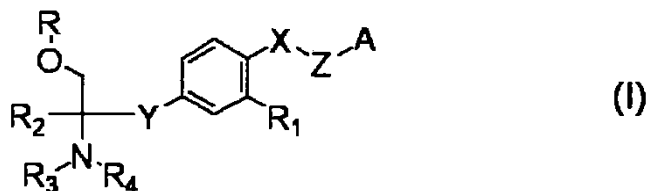
Efecto de la invención

30 De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un nuevo compuesto que tiene superior acción de disminución de los linfocitos de la sangre periférica, que muestra menores efectos colaterales, por ejemplo, de bradicardia, y similares.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se explica en detalle a continuación.

35 El compuesto de la presente invención es un compuesto de amina representado por la siguiente fórmula (I)



40 en donde R es un átomo de hidrógeno o P(=O)(OH)₂, X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y es -CH₂CH₂- o -CH=CH-, Z es alquileo que tiene 1 a 5 átomos de carbono, alquenileno que tiene 2 a 5 átomos de carbono o alquilileno que tiene 2 a 5 átomos de carbono, R₁ es trifluorometilo que está sustituido con un átomo de halógeno, R₂ es alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o átomo de halógeno, R₃ y R₄ son opcionalmente iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono y A es arilo opcionalmente sustituido que tiene 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene 5 a 10 átomos constituyentes del anillo, que contiene, como átomos constituyentes del anillo, 1 ó 2 átomos de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, cicloalquilo

45 opcionalmente sustituido que tiene 3 a 7 átomos de carbono, que está opcionalmente condensado con benceno

opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene 5 a 7 átomos constituyentes del anillo, que contiene, como átomos constituyentes del anillo, 1 ó 2 átomos de átomo de nitrógeno y átomo de oxígeno o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

- 5 En la presente invención, el átomo de halógeno es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo y los ejemplos preferidos incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo.

El alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono significa alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario (de ahora en la presente, "terciario" se indica a veces como t- o ter-), y similares.

- 10 El alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que está sustituido con un átomo de halógeno y el alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que está sustituido con un átomo de halógeno, significan el alquilo antes mencionado que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que está sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, tales como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, pentafluoroetilo, fluoro-n-propilo, trifluoro-n-propilo, pentafluoro-n-propilo, fluoroisopropilo, difluoroisopropilo, fluoro-n-butilo, trifluoro-n-butilo, pentafluoro-n-butilo, y similares, así como aquellos en los que el átomo de flúor ejemplificado como el sustituyente aquí está parcial o totalmente sustituido con otro átomo de halógeno, y similares.

- 15 El alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo hidroxilo, significa el alquilo antes mencionado que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo hidroxilo, tales como hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, dihidroxietilo, 1-hidroxi-n-propilo, 2-hidroxi-n-propilo, 3-hidroxi-n-propilo, hidroxisopropilo, dihidroxisopropilo, hidroxibutilo, dihidroxibutilo, y similares.

- 20 Los ejemplos del arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, y similares.

- 25 Los ejemplos del heteroarilo que tiene 5 a 10 átomos constituyentes del anillo, que contiene, como átomos constituyentes del anillo, 1 ó 2 átomos de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, incluyen pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, y similares.

Los ejemplos del cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

Los ejemplos del cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, que está opcionalmente condensado con benceno, incluyen 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indanilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptilo, y similares.

- 30 Los ejemplos del heterocicloalquilo que tiene 5 a 7 átomos constituyentes del anillo, que contiene, como átomos constituyentes del anillo, 1 ó 2 átomos de átomo de nitrógeno y átomo de oxígeno, incluyen piperidilo, piperazinilo, morfolilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, y similares.

- 35 Los ejemplos del alquilenilo que tiene 1 a 5 átomos de carbono incluyen metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, propileno, etiletileno, metiltrimetileno, dimetiltrimetileno, ciclopropilideno, ciclopropileno, (ciclopropilideno)etileno, ciclopropileno-metileno, y similares.

Los ejemplos del alqueniлено que tiene 2 a 5 átomos de carbono incluyen vinileno, propenileno, butenileno, pentenileno, metilvinileno, dimetilvinileno, etilvinileno, metilpropenileno, dimetilpropenileno, y similares.

Los ejemplos del alquiniлено que tiene 2 a 5 átomos de carbono incluyen etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno, metilpropinileno, dimetilpropinileno, y similares.

- 40 La cantidad de sustituyentes que puede tener el "arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono", "heteroarilo que tiene 5 a 10 átomos constituyentes del anillo, que contiene, como átomos constituyentes del anillo, 1 ó 2 átomos de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre", "cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono" y "heterocicloalquilo que tiene 5 a 7 átomos constituyentes del anillo, que contiene, como átomos constituyentes del anillo, 1 ó 2 átomos de átomo de nitrógeno y átomo de oxígeno" es 1 a 5, con preferencia, 1 a 3, con mayor preferencia, 1 ó 2. Además, el "benceno" del "cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene 3 a 7 átomos de carbono, que está opcionalmente condensado con benceno opcionalmente sustituido" es, con preferencia, no sustituido. Cuando el "benceno" tiene un sustituyente, su cantidad es de 1 a 5, con preferencia, de 1 a 3, con mayor preferencia, de 1 ó 2. Los ejemplos del sustituyente incluyen alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con el átomo de halógeno antes mencionado; alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con el átomo de halógeno antes mencionado; alquiltio que tiene 1 a 4 átomos de carbono; alquilsulfonilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono; alquilsulfonilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono; alquilcarbonilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono; el átomo de halógeno antes mencionado; ciano; nitro; el cicloalquilo antes mencionado que tiene 3 a 7 átomos de carbono; el arilo antes mencionado que tiene 6 a 10 átomos de carbono; aralquiloxi que tiene 7 a 14 átomos de carbono; y ariloxi que tiene 6 a 10 átomos de carbono; y alquilenilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con oxo o un átomo de halógeno,

alquilenoxi que tiene 2 ó 3 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con oxo o un átomo de halógeno o alquilendioxo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con oxo o un átomo de halógeno, cada uno de los cuales está formado por dos sustituyentes de los anteriores en combinación.

5 El alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono significa alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, t-butoxi, y similares. El alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que está sustituido con un átomo de halógeno, significa el alcoxi antes mencionado que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que está sustituido con 1 - 5 átomos de halógeno, tales como fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, difluoroetoxi, trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, difluoro-n-propoxi, trifluoro-n-propoxi, fluoroisopropoxi, trifluoroisopropoxi, difluoro-n-butoxi, trifluoro-n-butoxi, y similares, así como
10 aquellos en los que el átomo de flúor ejemplificado como el sustituyente aquí está parcial o totalmente sustituido con otro átomo de halógeno, y similares.

El alquiltio que tiene 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfínico que tiene 1 a 4 átomos de carbono y alquilsulfonilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono pueden tener cada uno un resto alquilo constituido con el alquilo antes mencionado que tiene 1 a 4 átomos de carbono, tales como metiltio, éltio, propiltio, metansulfínico, metansulfonilo, y similares.

15 El alquilcarbonilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono es aquel en que el resto alquilo comprende el alquilo antes mencionado que tiene 1 a 4 átomos de carbono y carbonilo ligado a él, tales como metilcarbonilo, etilcarbonilo, y similares.

20 El aralquilo que tiene 7 a 14 átomos de carbono es el alcoxi antes mencionado que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que está sustituido con el arilo antes mencionado que tiene 6 a 10 átomos de carbono, tales como benciloxi, feniloxi, naftilmetoxi, naftiletoxi, y similares.

El ariloxi que tiene 6 a 10 átomos de carbono es aquel en donde un átomo de oxígeno está ligado con el arilo antes mencionado que tiene 6 a 10 átomos de carbono, tales como fenoxi, 1-naftoxi, 2-naftoxi, y similares.

25 Los ejemplos del alquilenoxo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono incluyen trimetileno, tetrametileno, metiltrimetileno, y similares. Los ejemplos del alquilenoxo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, que está sustituido con oxo, incluyen -C(=O)-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(=O)-CH₂-, -C(=O)-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(=O)-CH₂-CH₂-, y similares. El alquilenoxo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, que está sustituido con un átomo de halógeno, es el alquilenoxo antes mencionado que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, en donde el átomo de hidrógeno está parcial o totalmente sustituido con un átomo de halógeno.

30 Los ejemplos del alquilenoxi que tiene 2 ó 3 átomos de carbono incluyen etilenoxi, trimetilenoxi, propilenoxi, y similares. Los ejemplos del alquilenoxi que tiene 2 ó 3 átomos de carbono, que está sustituido con oxo, incluyen -O-C(=O)-CH₂-, -C(=O)-CH₂-O-, -O-C(=O)-CH₂-CH₂-, -C(=O)-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-C(=O)-CH₂-, -CH₂-C(=O)-CH₂-O-, y similares. El alquilenoxi que tiene 2 ó 3 átomos de carbono, que está sustituido con un átomo de halógeno, es el alquilenoxi antes mencionado que tiene 2 ó 3 átomos de carbono, en donde el átomo de hidrógeno está parcial o totalmente sustituido con un átomo de halógeno.

35 Los ejemplos del alquilendioxo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono incluyen metilendioxo, etilendioxo, y similares. Los ejemplos del alquilendioxo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono, que está sustituido con oxo, incluyen -O-C(=O)-O-, -O-CH₂-C(=O)-O-, y similares. El alquilendioxo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono, que está sustituido con un átomo de halógeno, es el alquilendioxo antes mencionado que tiene 1 ó 2 átomos de carbono, en donde el átomo de hidrógeno está parcial o totalmente sustituido con un átomo de halógeno, tales como -O-CF₂-O-, y similares.

40 Un ejemplo preferible de R en la fórmula (I) antes mencionada es un átomo de hidrógeno.

Un ejemplo preferible de X es un átomo de oxígeno.

Un ejemplo preferible de Y es -CH₂CH₂-.

45 Los ejemplos preferibles de Z incluyen trimetileno, metiltrimetileno, propenileno y propinileno. Sus ejemplos más preferibles son trimetileno, metiltrimetileno ligado con X y A en la fórmula (I) como se muestra con X-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-A, propenileno ligado como se muestra con X-CH₂-CH=CH-A y propinileno ligado como se muestra con X-CH₂-C≡C-A y el ejemplo más preferible es trimetileno.

R₁ es trifluorometilo.

50 Los ejemplos preferibles de R₂ incluyen metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, fluorometilo, fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo, los ejemplos más preferidos incluyen metilo, etilo e hidroximetilo y el ejemplo más preferible es hidroximetilo.

Los ejemplos preferibles de R₃ y R₄ son iguales o diferentes e incluyen un átomo de hidrógeno, metilo y etilo y el ejemplo más preferible es un átomo de hidrógeno.

Los ejemplos preferibles de A incluyen arilo opcionalmente sustituido que tiene 6 a 10 átomos de carbono o heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene una cantidad de átomos constituyentes del anillo de 5 - 9, que contiene, como átomos constituyentes del anillo, 1 ó 2 átomos de átomo de azufre y átomo de oxígeno. Además, desde los otros aspectos, los ejemplos preferibles de A incluyen sustituido opcionalmente sustituido fenilo, naftilo
 5 opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, benzotienilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente condensado con benceno opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, piperidilo opcionalmente sustituido, con mayor preferencia, fenilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos preferibles del sustituyente, cuyo A tiene un sustituyente, incluyen metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, metiltio, metansulfinilo, metansulfonilo, metilcarbonilo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, nitro,
 10 ciclopropilo, fenilo, benciloxi, fenoxi, trimetileno, -C(=O)-CH₂-CH₂-, etilenoxi, metilendioxi, difluorometilendioxi, con mayor preferencia, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciclopropilo, fenilo, trimetileno, etilenoxi, metilendioxi, difluorometilendioxi, con mayor preferencia aún, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, un átomo de flúor, un átomo de cloro.

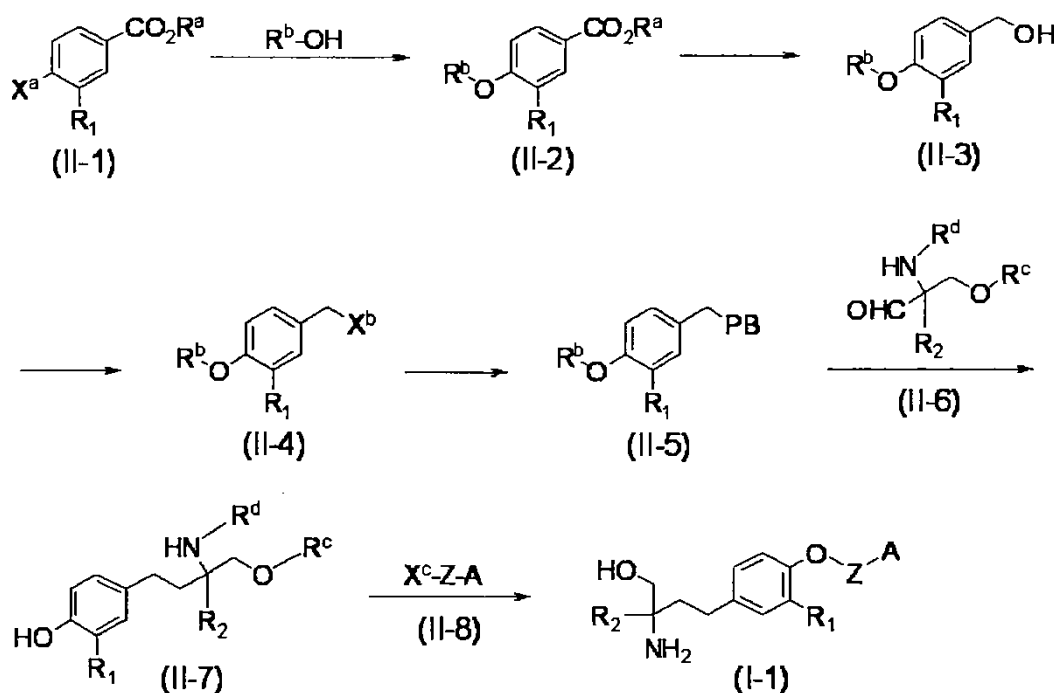
Los ejemplos preferibles específicos de A incluyen metilfenilo, (trifluorometil)fenilo, (trifluorometoxi)fenilo, clorofenilo, diclorofenilo y fluoro(trifluorometil)fenilo.

Los ejemplos de la sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables en el compuesto de la presente invención incluyen sal de ácido inorgánico (por ejemplo, clorhidrato, etc.) o sal de ácido orgánico, y similares. Además, el compuesto de la presente invención está comprendido, además del compuesto de la fórmula (I) antes mencionado y una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, en uno de sus hidratos y un
 20 solvato.

Cuando el compuesto de la presente invención tiene un isómero tales como isómero óptico, isómero cis-trans, y similares, cualquier isómero y una mezcla también están comprendidos en el compuesto de la fórmula (I) antes mencionado, y similares.

Como los métodos de síntesis del compuesto de la presente invención, se pueden ejemplificar los siguientes métodos. 1) De los compuestos de la presente invención, se sintetiza un compuesto (I-1), que es un compuesto de la fórmula (I), en donde R, R₃ y R₄ son átomos de hidrógeno, X es un átomo de oxígeno e Y es -CH₂CH₂-, de acuerdo con el siguiente esquema (II).

Esquema (II)



30 en donde Z, R₁, R₂ y A son como se definen para estos símbolos en la fórmula (I), R^a es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R^b, R^c y R^d son grupos protectores, X^a y X^b son grupos salientes, X^c es un grupo saliente o un grupo hidroxilo y PB es un grupo saliente con contenido de fósforo.

R^a en la fórmula no está limitado en particular siempre que sea un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo, tales como alquilo (específicamente, metilo, etilo, etc.), aralquilo (bencilo, etc.), los mismos sustituyentes

que R^b, y similares. R^b en la fórmula no está limitado en particular siempre que proteja un grupo hidroxilo fenólico, tales como alquilo (específicamente, metilo, etilo, etc.), aralquilo (bencilo, etc.), y similares. Cuando se usa una estructura parcial -Z'-A, en donde Z' es alquileo que tiene 1 a 5 átomos de carbono del compuesto (I-1) de la presente invención como R^b, el compuesto (I-1) de la presente invención se puede obtener sin desproteger R^b. R^c en la fórmula no está limitado en particular siempre que proteja un grupo hidroxilo. Por ejemplo, se pueden mencionar acilo (con preferencia, aquel que tiene aproximadamente 2 a 4 átomos de carbono, específicamente, acetilo, etc.), trialquilsililo (específicamente, trimetilsililo, etc.), bencilo y un sustituyente que forma un compuesto de acetal (específicamente, metoximetilo, tetrahidropirano, etc.). Cuando R₂ tiene un grupo hidroxilo, el grupo hidroxilo se puede proteger por un grupo protector apropiado y los ejemplos específicos del grupo protector hidroxilo R^e incluyen aquellos similares a R^c. Además, R^c y R^e se pueden ligar para formar acetal cíclico (de ahora en más en la presente, R^e en la presente memoria descriptiva, significa como se define en la presente). El grupo protector para R^d en la fórmula no está limitado en particular siempre que proteja a un grupo amino. Por ejemplo, se pueden mencionar acilo (con preferencia, aquellos que tienen aproximadamente 2 a 4 átomos de carbono, específicamente, acetilo, etc.), carbamato (específicamente, t-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, etc.), y similares. Además, el grupo saliente para X^a no está limitado en particular siempre que se disocie durante una reacción de sustitución con ion alcóxido (R^b-O⁻). Por ejemplo, un átomo de halógeno (específicamente, átomo de flúor etc.), toluensulfonilo, y similares. El grupo saliente para X^b no está limitado en particular siempre que se disocie durante la reacción del intermediario (II-4) con un compuesto de fósforo y no inhiba la siguiente reacción con aldehído (II-6). Por ejemplo, se pueden mencionar un átomo de halógeno (específicamente, átomo de yodo, átomo de bromo, átomo de cloro, etc.), metansulfonilo, toluensulfonilo, y similares. Los ejemplos del grupo saliente con contenido del fósforo para PB incluyen triarilfosfonio (específicamente, P(C₆H₅)₃) y P(O)(OR^f)₂ (R^f es alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, de ahora en más en la presente, el mismo). Cuando X^c es un grupo saliente, el grupo saliente no está limitado en particular siempre que se disocie durante la alquilación de un grupo hidroxilo fenólico y no inhiba la reacción. Por ejemplo, se pueden mencionar un átomo de halógeno (específicamente, átomo de yodo, átomo de bromo, átomo de cloro etc.), y similares.

En la primera etapa, un grupo funcional de oxígeno que tiene un grupo protector R^b se introduce en la posición 4 condensando el derivado de ácido benzoico (II-1) que tiene un grupo saliente X^a en la posición 4 y alcohol R^b-OH, obteniendo el intermediario (II-2). Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente polar tales como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y similares y un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares en presencia de una base. Como la base, se pueden usar una base inorgánica tales como hidruro de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, y similares, alcóxido tales como t-butóxido de potasio, y similares, una base orgánica tales como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, enfriamiento con hielo - aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 10 min - 10 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

En la segunda etapa, un grupo carboxilo del intermediario (II-2) se reduce para dar el intermediario (II-3) que tiene un grupo hidroxilo. El reactivo por usar para la reducción no está limitado en particular siempre que se use en general y se pueden mencionar un metal alcalino (por ejemplo, sodio, y similares), un metal alcalinotérreo, un hidruro de metal (por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio, y similares), un compuesto complejo de hidruro de metal (por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, borhidruro de sodio, y similares), un compuesto de boro (por ejemplo, diborano, y similares), hidrogenación catalítica usando un catalizador homogéneo o heterogéneo, y similares. Para las condiciones de reacción, se seleccionan temperatura y tiempo apropiados para el reactivo de reducción por usar. Los ejemplos específicos incluyen reducción con diborano, hidruro de litio y aluminio o borhidruro de litio en un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares a -30 °C - a reflujo durante aproximadamente 10 min - 12 h, reducción con borhidruro de sodio o borhidruro de calcio en un disolvente de alcohol tales como etanol, y similares o un disolvente mixto de un disolvente de alcohol y un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares bajo enfriamiento con hielo - reflujo durante aproximadamente 30 min - 24 h, y similares. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

En la tercera etapa, un grupo hidroxilo del intermediario (II-3) se convierte en un grupo saliente X^b. El reactivo no está limitado en particular siempre que pueda convertir un grupo hidroxilo alcohólico en X^b. Los ejemplos del reactivo por usar cuando X^b es un átomo de halógeno incluyen N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, tetracloruro de carbono, una de sus combinaciones con un asistente de reacción tales como trifenilfosfina, base, y similares, un ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, yodo, bromo, cloro, haluro de tionilo, α-haloenamino, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente orgánico tales como disolventes halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno etc.), disolventes de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano etc.), y similares a -30 °C - 130 °C durante aproximadamente 10 min - 6 h. Cuando se usa el ácido inorgánico, la reacción también se puede llevar a cabo en una solución acuosa o un sistema bicapa de un disolvente orgánico tales como tolueno, y similares y agua. Cuando el reactivo por usar cuando X^b es sulfonilo, se puede usar una combinación con cloruro de sulfonilo tales como cloruro de metansulfonilo, cloruro de toluensulfonilo, y similares y base orgánica tales como trietilamina, piridina, y similares. Los ejemplos de las condiciones de reacción incluyen un disolvente orgánico tales como disolventes halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno etc.), disolventes de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano etc.), y similares a -30 °C - 50 °C durante aproximadamente 5 min - 3 h. Después de la

reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

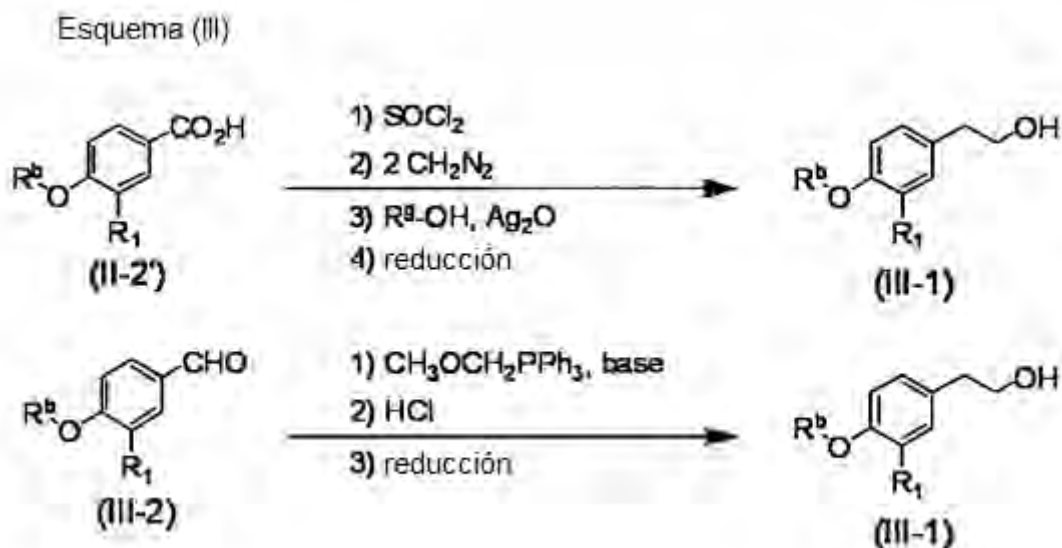
5 En la cuarta etapa, el intermediario (II-4) que tiene un grupo saliente X^b y un compuesto de fósforo se hacen reaccionar para dar el intermediario (II-5) que tiene un grupo saliente PB con contenido del fósforo. Cuando PB es triarilfosfonio, el intermediario (II-5) se puede obtener por reacción del intermediario (II-4) con triarilfosfina. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente inerte tales como éter dietílico, benceno, tolueno, y similares a temperatura ambiente - a reflujo durante aproximadamente 30 min - 12 h. Después de la reacción, el disolvente se evapora, se enfría y se añade un disolvente poco soluble tales como éter diisopropílico, hexano, y similares, de ser necesario y el sólido precipitado se recolecta por filtración para dar el producto objeto. Cuando PB es $P(O)(OR^f)_2$, el intermediario (II-5) se puede obtener por reacción de Arbuzov del intermediario (II-4) con triéster de ácido fosforoso. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, ningún disolvente o un disolvente inerte tales como xileno, y similares a 50 °C - 170 °C durante aproximadamente 30 min - 12 h. Después de la reacción, se evapora el exceso de triéster de ácido fosforoso o se destila para dar el producto objeto. Además, cuando PB es $P(O)(OR^f)_2$, el intermediario (II-5) también se puede obtener por reacción de diéster fosfónico con el intermediario (II-4) en presencia de un aditivo tales como tetraalquilamonio, carbonato de cesio, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente inerte tales como tetrahidrofurano, xileno, y similares o un disolvente polar tales como N,N-dimetilformamida, y similares bajo enfriamiento con hielo a -50 °C durante aproximadamente 30 min - 6 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

20 En la quinta etapa, el intermediario (II-5) con contenido del fósforo se condensa con aldehído (II-6) sintetizado de acuerdo con un método conocido (por ejemplo, Tetrahedron vol. 57 (2001), páginas 6531-6538, Journal of Organic Chemistry vol. 69 (2004) páginas 7765-7768) y luego el compuesto de olefina obtenido se reduce y el grupo protector R^b se desprotege para dar el intermediario fenólico (II-7). Cuando PB es triarilfosfonio, se usan las condiciones de reacción convencional de Wittig. Las condiciones son, por ejemplo, un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares, una base tales como hidruro de sodio, t-butoxido de potasio, y similares a -30 °C - a reflujo durante aproximadamente 30 min - 12 h. Una configuración Z se puede obtener preferentemente por reacción en un disolvente polar aprótico en condiciones libres de sales o una configuración E se puede obtener preferentemente por medio de un método de modificación de Schlosser. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. Cuando PB es $P(O)(OR^f)_2$, se usan las condiciones de reacción convencionales de Horner-Wadsworth-Emmons. Las condiciones son, por ejemplo, un disolvente hidrocarbonado tales como benceno, y similares o un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares, una base tales como hidruro de sodio, t-butoxido de potasio, hexametildisilazano de litio, y similares a -20 °C - a reflujo durante aproximadamente 30 min - 12 h. Se puede obtener preferentemente una configuración E de olefina. Después de la reacción, se pueden llevar a cabo una purificación, y similares de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. El reactivo por usar para la reducción de enlace doble por llevar a cabo sucesivamente no está limitado siempre que sea un reactivo por usar para la reducción convencional de olefina. Por ejemplo, se puede mencionar la hidrogenación catalítica usando un catalizador heterogéneo tales como paladio sobre carbón, níquel Raney, y similares o un catalizador homogéneo tales como complejo de rodio (clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) etc.), y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente tales como disolventes de alcohol (por ejemplo, etanol etc.), disolventes de éter (por ejemplo, dioxano, etc.) o disolventes hidrocarbonados (por ejemplo, tolueno, etc.) bajo una presión de hidrógeno de 1 - 20 atm bajo enfriamiento con hielo - reflujo durante 30 min - 1 semana. Según la tasa de reacción, la estabilidad del compuesto, y similares, también se pueden añadir un ácido tales como ácido acético, y similares o una base tales como trietilamina, y similares a la mezcla de reacción. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo para dar el producto objeto. Las condiciones de remoción del grupo protector R^b no están limitadas en particular siempre que se usen para la desprotección convencional de grupos protectores. Por ejemplo, cuando R^b es metilo, un método que usa ácido de Lewis tales como tribromuro de boro, y similares en un disolvente de cloruro de metileno, cuando R^b es acilo tales como acetilo, y similares, un método que usa base inorgánica tales como hidróxido de sodio, y similares en un disolvente mixto de disolvente de alcohol y agua, cuando R^b es un grupo protector de éter tales como metoximetilo, tetrahidropiraniolo, t-butilo, y similares, un método que usa un ácido tales como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético etc., y similares. Cuando se usa un grupo protector que se puede remover por hidrogenólisis, condiciones de hidrogenación catalítica, tales como bencilo, bencilo sustituido, benciloximetilo, y similares como R^b , R^b también se puede remover simultáneamente con la reducción del enlace doble antes mencionado. Cuando se usa una estructura parcial -Z'-A del compuesto (I-1) de la presente invención como R^b , la remoción de R^b no es necesaria y la alquilación del fenol en la siguiente etapa también se puede omitir.

60 En la sexta etapa, un grupo hidroxilo fenólico del intermediario (II-7) se alquila con el intermediario (II-8) X^c -Z-A obtenido por reducción del correspondiente ácido cinnámico opcionalmente sustituido, y similares o condensación de A y Z por un método de síntesis generalmente conocido y luego, R^c , R^d y R^e (R^e es un grupo protector de hidroxilo cuando R_2 tiene un grupo hidroxilo y R^e a veces está ausente) se remueven para dar el compuesto (I-1) de la presente invención. Cuando X^c es un grupo saliente, el reactivo por usar para la alquilación de un grupo hidroxilo fenólico que tiene el intermediario (II-7), por ejemplo, se puede usar una combinación del intermediario (II-8) y una base inorgánica tales como carbonato de potasio, hidruro de sodio, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente polar tales como N,N-dimetilformamida, y similares o un disolvente de éter tales como

tetrahidrofurano, y similares bajo enfriamiento con hielo - 80 °C durante aproximadamente 30 min - 12 h. Cuando X^c es un grupo hidroxilo, también se puede usar reacción de Mitsunobu empleando un compuesto de fosfina tales como una trifenilfosfina, y similares y un derivado de ácido azodicarboxílico tales como éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico, y similares para la alquilación de un grupo hidroxilo fenólico que tiene el intermediario (II-7). Las condiciones de reacción para ello son, por ejemplo, un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares bajo enfriamiento con hielo - 50 °C durante aproximadamente 10 min - 6 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. Para realizar la desprotección sucesivamente, se pueden emplear aquellas generalmente usadas para la remoción de grupos protectores sin limitación particular y todos los grupos protectores se pueden remover de una vez o en una manera gradual. Por ejemplo, cuando R^c y R^e se ligan para formar un acetal cíclico y R^d es t-butiloxicarbonilo, se pueden remover simultáneamente con un ácido. Los ejemplos del ácido incluyen un ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, y similares, ácido trifluoroacético, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente de alcohol tales como etanol, y similares, un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares, agua o uno de sus disolventes mixtos bajo enfriamiento con hielo - 80 °C durante aproximadamente 10 min - 12 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

2) De los compuestos de la presente invención, también se sintetiza un compuesto (I-1), que es un compuesto de la fórmula (I), en donde R, R₃ y R₄ son átomos de hidrógeno, X es un átomo de oxígeno e Y es -CH₂CH₂-, usando el intermediario (III-1) sintetizado a partir del intermediario (II-2', R^a es H) contenido en el esquema (II) o un compuesto representado por la fórmula (III-2) de acuerdo con el siguiente esquema (III).

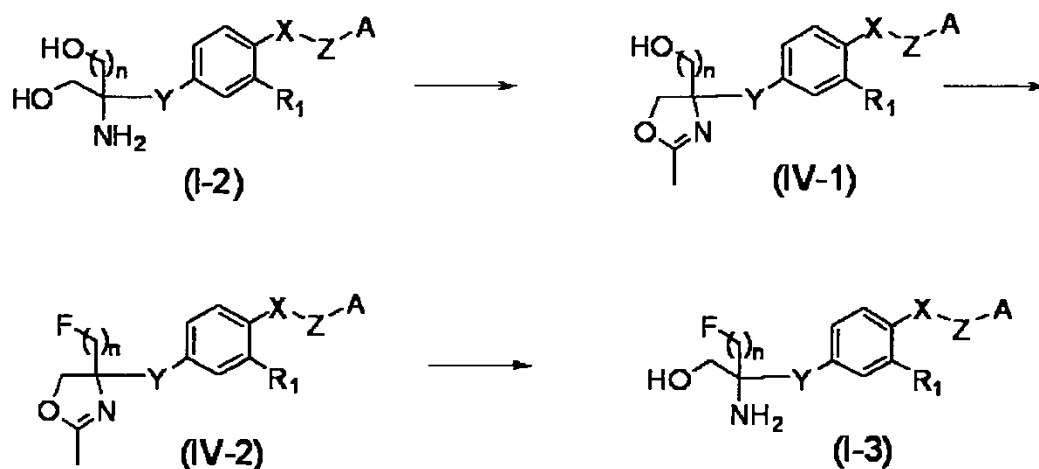


en donde R₁ es como se define para la fórmula (I), R^b es un grupo protector y R^a-OH es alcohol usado para la reacción de solvolisis.

R^b en la fórmula es como se define para el esquema (II). Como R^a, se pueden mencionar metilo, etilo, bencilo, y similares. En el esquema, se usan las condiciones de reacción generales para la reacción de Arndt-Eistert para la síntesis del compuesto (II-2'). Para la reducción del grupo éster obtenido, se pueden emplear el reactivo y las condiciones usadas para la segunda etapa del esquema (II). En el esquema, las condiciones para la reacción general de Wittig se usan para la síntesis del compuesto (III-2). Para el tratamiento ácido posterior, se usa un ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, y similares en agua o un disolvente mixto de un disolvente orgánico tales como tetrahidrofurano, y similares y agua. Para la reducción posterior, se puede mencionar una hidrogenación catalítica usando un compuesto complejo de hidruro de metal tales como hidruro de litio y aluminio, borhidruro de sodio, y similares, un catalizador heterogéneo tales como paladio sobre carbón, níquel Raney, y similares o un catalizador homogéneo tales como un complejo de rodio (clorotris(trifenilfosfina)rodio (I), y similares), y similares o su operación continua y sucesiva. El intermediario alcohólico (III-1) obtenido por este esquema se puede llevar al compuesto de la presente invención por un método conocido (por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry, vol. 43 (2000) páginas 2946-2961).

3) De los compuestos de la presente invención, también se sintetiza un compuesto (I-3), que es un compuesto de la fórmula (I), en donde R, R₃ y R₄ son átomos de hidrógeno y R₂ es un ω-fluoroalquilo de acuerdo con el siguiente esquema (IV).

Esquema (IV)



en donde n es un número entero de 1 - 4 y X, Y, Z, R_1 y A son como se definen para cada símbolo en la fórmula (I).

5 En la primera etapa, se protege el compuesto (I-2) de la fórmula (I), en donde R es un átomo de hidrógeno y R_2 es ω -hidroxialquilo, donde se sintetiza el compuesto de oxazolona (IV-1). En esta etapa, una reacción se puede llevar a cabo en un disolvente polar tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, y similares, un disolvente halogenado tales como cloruro de metileno, y similares o un disolvente hidrocarbonado tales como tolueno, y similares y usando éster de ácido ortoacético como un reactivo. Además, una base tales como N,N-diisopropiletilamina, y similares o un ácido tales como ácido p-toluensulfónico, y similares se pueden añadir para promover la reacción. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, a temperatura ambiente - a reflujo durante aproximadamente 30 min - 12 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

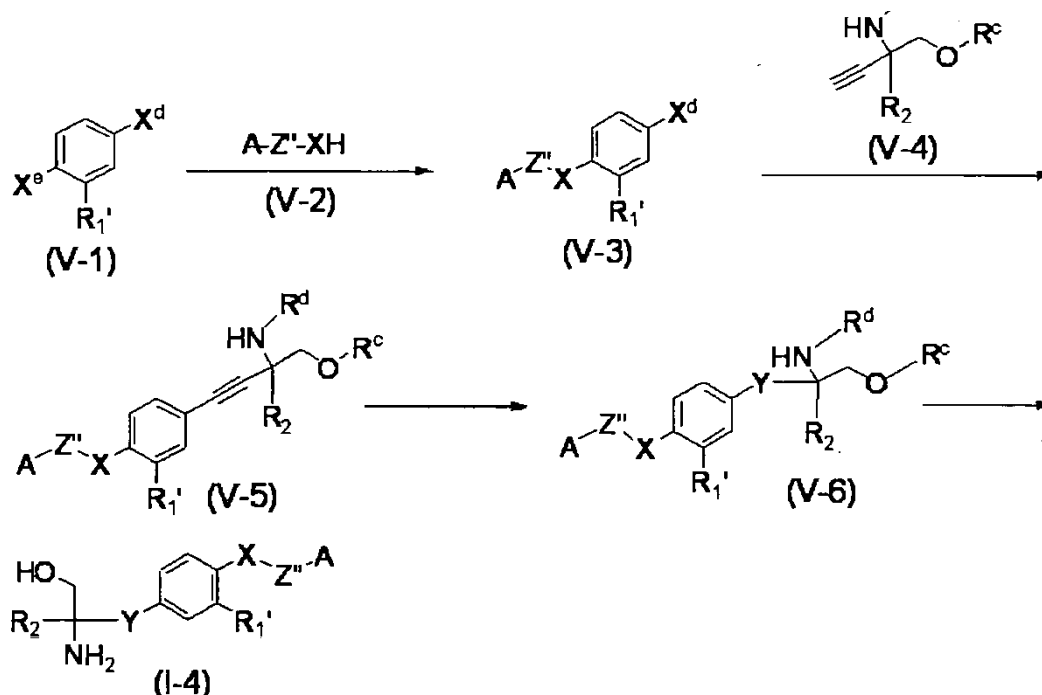
15 En la segunda etapa, se flutura el grupo hidroxilo del compuesto (IV-1), donde se sintetiza el fluoruro (IV-2). Como un agente fluorante, se pueden mencionar trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), 2,2-difluoro-1,3-dimetilimidazolidina (DFI), y similares. En esta etapa, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente halogenado tales como cloruro de metileno, y similares o un disolvente hidrocarbonado tales como hexano, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, a -78°C - a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min - 12 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. Esta etapa también se puede llevar a cabo por un método que incluye convertir el grupo hidroxilo del compuesto (IV-1) en el correspondiente sulfonato y hacer reaccionar el compuesto con ion fluoruro. Por ejemplo, cuando se usan fluoruro de p-toluensulfonilo y fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), la reacción se lleva a cabo en un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares a temperatura ambiente - 80°C durante aproximadamente 1 h - 24 h. Un agente deshidratante tales como tamices moleculares, y similares se puede añadir a esta reacción. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

25 En la tercera etapa, el compuesto (IV-2) se desprotege para dar el compuesto (I-3) de la presente invención. Esta etapa se puede llevar a cabo por desprotección general. Para ser específicos, se puede usar un ácido tales como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, disolventes de alcohol tales como etanol, y similares o uno de sus disolventes mixtos con agua a temperatura ambiente - 100°C durante aproximadamente 30 min - 12 h. La mezcla de reacción se somete a purificación, y similares de acuerdo con un método convencional para dar el producto objeto.

30 4) Un compuesto (I-4), que es un compuesto de la fórmula (I), en donde R, R_3 y R_4 son átomos de hidrógeno, Z es alquileo que tiene 1 a 5 átomos de carbono o alquilenilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono y R_1 es trifluorometilo, se sintetiza de acuerdo con el siguiente esquema (V).

35

Esquema (V)



en donde R_1' es trifluorometilo, Z'' es alquileo que tiene 1 a 5 átomos de carbono o alquilenilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono, R^c y R^d son grupos protectores, X^d y X^e son grupos salientes y R_2 , X , Y y A son como se definen para cada símbolo en la fórmula (I).

R^c y R^d en la fórmula son como se definieron con anterioridad. El grupo saliente para X^d no está limitado en particular siempre que se pueda activar y liberar por un catalizador durante la reacción de Sonogashira. Por ejemplo, se pueden mencionar átomo de halógeno (con preferencia, átomo de yodo, átomo de bromo, y similares), trifluorometansulfoniloxi, y similares. El grupo saliente para X^e no está limitado en particular siempre que se pueda liberar durante la reacción de sustitución con anión alcóxido o tiol. Por ejemplo, se pueden mencionar átomo de halógeno (específicamente, átomo de flúor, y similares), toluensulfoniloxi, y similares.

En la primera etapa, se condensa el compuesto (V-1) que tiene un grupo saliente X^e con el compuesto (V-2), donde se obtiene el intermediario (V-3). Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente polar tales como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y similares y un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares en presencia de una base. Como la base, se pueden usar una base inorgánica tales como hidruro de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, y similares, alcóxido tales como t-butóxido de potasio, y similares, una base orgánica tales como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, enfriamiento con hielo - aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 10 min - 10 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

En la segunda etapa, se condensan el intermediario (V-4) sintetizado a partir del intermediario (V-3) y el intermediario (II-6) por un método conocido (por ejemplo, Tetrahedron vol. 57 (2001) páginas 6531-6538, Chemical and Pharmaceutical Bulletin vol. 53 (2005) páginas 100-102) por reacción de Sonogashira para dar el intermediario (V-5) con contenido de un enlace triple. Como el catalizador por usar, se pueden mencionar compuestos de paladio tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), diclorobis(acetonitrilo)paladio (II), y similares. Para promover la reacción, también se pueden añadir un aditivo, por ejemplo, una base orgánica tales como trietilamina, y similares, una base inorgánica tales como amoníaco, y similares, un compuesto de cobre tales como yoduro de cobre, bromuro de cobre, y similares, un compuesto de fosfina tales como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, y similares, y otros. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente tales como disolventes de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano etc.), disolventes polares (por ejemplo, acetonitrilo, dimetilformamida etc.) o hidrocarburo (por ejemplo, benceno etc.) bajo enfriamiento con hielo - reflujo durante aproximadamente 30 min - 24 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

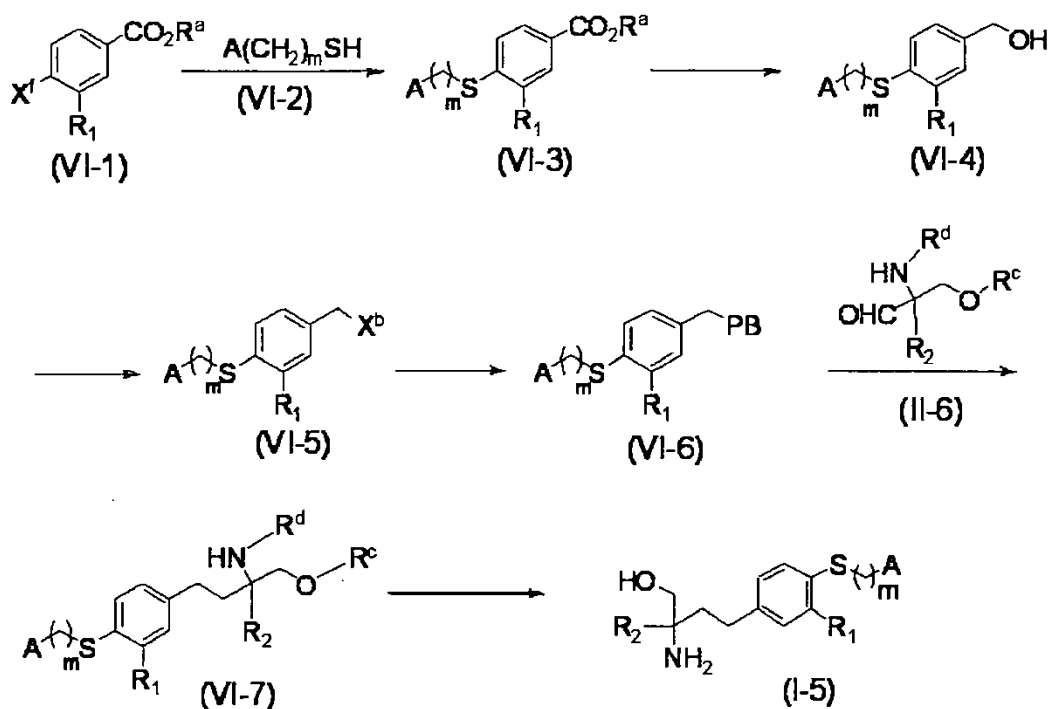
En la tercera etapa, se reduce un enlace triple del intermediario (V-5) para dar el intermediario (V-6). El reactivo por usar cuando Y es $-CH_2CH_2-$ y Z'' es alquilenilo que tiene 1 a 5 átomos de carbono no está limitado siempre que sea un reactivo por usar para la reducción convencional de enlace de carbono insaturado. Por ejemplo, se pueden mencionar hidrogenación catalítica usando un catalizador heterogéneo tales como paladio sobre carbón, níquel Raney, un complejo de paladio sobre carbón-etilendiamina, y similares o un catalizador homogéneo tales como

complejo de rodio (clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) etc.), y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente tales como disolventes de alcohol (por ejemplo, etanol etc.), disolventes de éter (por ejemplo, dioxano etc.) o disolventes hidrocarbonados (por ejemplo, tolueno, etc.) bajo una presión de hidrógeno de 1 - 20 atm bajo enfriamiento con hielo - reflujo durante 30 min - 1 semana. Según la tasa de reacción, la estabilidad del compuesto, y similares, también se pueden añadir un ácido tales como ácido acético, y similares o una base tales como trietilamina, y similares a la mezcla de reacción. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. La reacción usada cuando Y es -CH=CH- o Z" es alqueniлено que tiene 2 a 5 átomos de carbono incluye la hidrogenación catalítica llevada a cabo en presencia de un catalizador que tiene actividad controlada tales como catalizador de Lindlar, complejo de níquel-grafito-etilendiamina, varios complejos de compuesto de dieno, compuesto de fosfina y rodio, y similares. Además, también se pueden emplear una reacción de reducción usando hidruro metálico tales como hidruro de diisobutilaluminio, y similares. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

En la cuarta etapa, el intermediario (V-6) se desprotege para dar el compuesto (1-4) de la presente invención. Para la remoción de R^c, R^d y R^e (R^e es un grupo protector de hidroxilo cuando R₂ tiene un grupo hidroxilo y R^e a veces está ausente), se pueden emplear aquellas generalmente usadas para la remoción de grupos protectores sin limitación particular y todos los grupos protectores se pueden remover de una vez o en una manera gradual. Por ejemplo, cuando R^c y R^e se ligan para formar un acetal cíclico y R^d es t-butiloxycarbonilo, el acetal cíclico se desprotege con una cantidad catalítica de un ácido y se emplean condiciones ácidas más fuertes para la desprotección de R^d. Las condiciones para la desprotección de acetal son, por ejemplo, un disolvente de alcohol tales como metanol, y similares o una solución mixta de disolvente de alcohol y otro disolvente orgánico, una cantidad catalítica de ácido clorhídrico o ácido toluensulfónico bajo enfriamiento con hielo - 80 °C durante aproximadamente 30 min - 12 h. Las condiciones de reacción para la desprotección de R^d después de la desprotección del acetal son, por ejemplo, un ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, y similares, ácido trifluoroacético, y similares en una cantidad equivalente o más, un disolvente de alcohol tales como etanol, y similares, un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares, agua o uno de sus disolventes mixtos bajo enfriamiento con hielo - 80 °C durante aproximadamente 10 min - 12 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

5) Un compuesto (I-5), que es un compuesto de la fórmula (I), en donde R, R₃ y R₄ son átomos de hidrógeno, X es un átomo de azufre, Y es -CH₂CH₂-, Z es alqueniлено que tiene 1 a 5 átomos de carbono, se sintetiza de acuerdo con el siguiente esquema (VI).

Esquema (VI)



en donde R^a es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R^c y R^d son cada uno un grupo protector, X^b y X^f son grupos salientes, m es un número entero de 1 - 5, PB es un grupo saliente con contenido del fósforo y R₁, R₂ y A son como se definen para cada símbolo en la fórmula (I).

R^a , R^c , R^d , X^b , PB en la fórmula son como se definieron con anterioridad. El grupo saliente para X^f no está limitado en particular siempre que se disocie durante una reacción de sustitución con ion alquilio $A(CH_2)_mS^-$. Por ejemplo, se pueden mencionar un átomo de halógeno (específicamente, átomo de flúor etc.), toluensulfonilo, y similares.

5 En la primera etapa, se introduce un grupo alquilio en la posición 4 condensando el derivado de ácido benzoico (VI-1) que tiene un grupo saliente X^f en la posición 4 y tiol (VI-2), donde se obtiene el intermediario (VI-3). Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente polar tales como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y similares y un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares en presencia de una base. Como la base, se pueden usar una base inorgánica tales como carbonato de potasio, hidruro de sodio, y similares, una base orgánica tales como trietilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, 10 aproximadamente $-30 - 80\text{ }^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 10 min - 10 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

15 En la segunda etapa, un grupo carboxilo del intermediario (VI-3) se reduce para dar el intermediario (VI-4) que tiene un grupo hidroxilo. El reactivo por usar para la reducción no está limitado en particular siempre que se use en general y se pueden mencionar un metal alcalino (por ejemplo, sodio, y similares), un metal alcalinotérreo, un hidruro de metal (por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio, y similares), un compuesto complejo de hidruro de metal (por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, borhidruro de sodio, y similares), un compuesto de boro (por ejemplo, diborano, y similares), hidrogenación catalítica usando un catalizador homogéneo o heterogéneo, y similares. Para las condiciones de reacción, se seleccionan temperatura y tiempo apropiados para el reactivo de reducción por usar. Los ejemplos específicos incluyen reducción con diborano, hidruro de litio y aluminio o borhidruro de litio en un 20 disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ - a reflujo durante aproximadamente 10 min - 12 h, reducción con borhidruro de sodio o borhidruro de calcio en un disolvente de alcohol tales como etanol, y similares o un disolvente mixto de un disolvente de alcohol y un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares bajo enfriamiento con hielo - reflujo durante aproximadamente 30 min - 24 h, y similares. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

25 En la tercera etapa, un grupo hidroxilo del intermediario (VI-4) se convierte en un grupo saliente X^b . El reactivo no está limitado en particular siempre que pueda convertir un grupo hidroxilo alcohólico en X^b . Los ejemplos del reactivo por usar cuando X^b es halógeno incluyen N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, tetracloruro de carbono, una de sus combinaciones con un asistente de reacción tales como trifetilfosfina, base, y similares, un ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, 30 tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, yodo, bromo, cloro, haluro de tionilo, α -haloenamina, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente orgánico tales como disolventes halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno etc.), disolventes de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano etc.), y similares a $-30\text{ }^\circ\text{C} - 130\text{ }^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 10 min - 6 h. Cuando se usa el ácido inorgánico, la reacción también se puede llevar a cabo en una solución acuosa o un sistema bicapa de un disolvente orgánico tales como tolueno, y similares y agua. Cuando el reactivo por usar cuando X^b es un grupo sulfonilo, se puede usar una combinación con cloruro de sulfonilo tales como cloruro de metansulfonilo, cloruro de toluensulfonilo, y similares y base orgánica tales como trietilamina, piridina, y similares. Los ejemplos de las condiciones de reacción incluyen un disolvente orgánico tales como disolventes halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno etc.), disolventes de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano etc.), y similares a $-30\text{ }^\circ\text{C} - 50\text{ }^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 5 min - 3 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

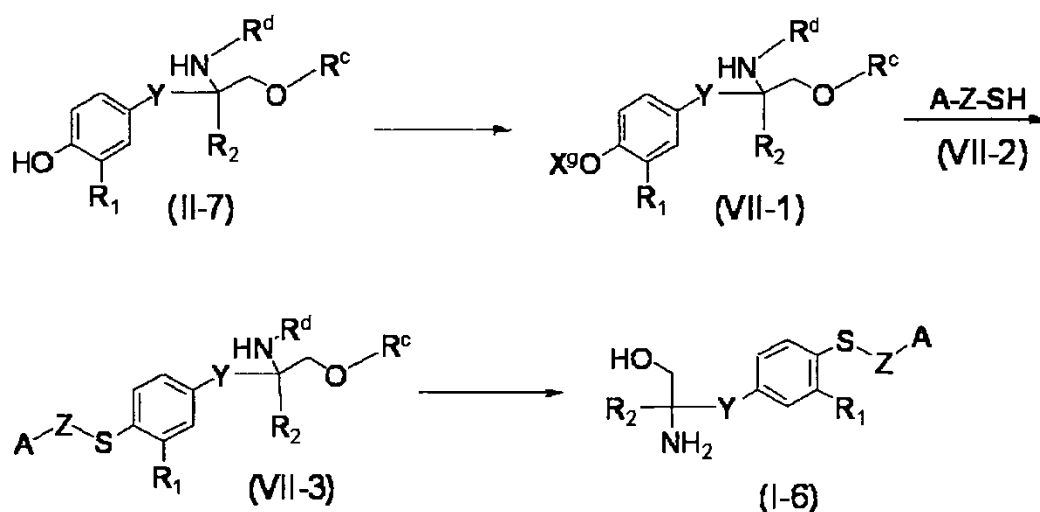
40 En la cuarta etapa, el intermediario (VI-5) que tiene un grupo saliente X^b y un compuesto de fósforo se hacen reaccionar para dar el intermediario (VI-6) que tiene un grupo saliente PB con contenido del fósforo. Cuando PB es triarilfosfonio, el intermediario (VI-6) se puede obtener por reacción del intermediario (VI-5) con triarilfosfina. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente inerte tales como éter dietílico, benceno, tolueno, y similares a temperatura ambiente - a reflujo durante aproximadamente 30 min - 12 h. Después de la reacción, el disolvente se evapora, se enfría y se añade un disolvente poco soluble tales como éter diisopropílico, hexano, y similares, de ser necesario y el sólido precipitado se recolecta por filtración para dar el producto objeto. Cuando PB es $P(O)(OR^f)_2$, el intermediario (VI-6) se puede obtener por reacción de Arbuzov del intermediario (VI-5) con triéster de ácido fosforoso. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, ningún disolvente o un disolvente inerte tales como xileno, y similares a $50\text{ }^\circ\text{C} - 170\text{ }^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 30 min - 12 h. Después de la reacción, se evapora el exceso de triéster de ácido fosforoso o se destila para dar el producto objeto. Además, cuando PB es $P(O)(OR^f)_2$, el intermediario (VI-6) también se puede obtener por reacción de diéster fosfónico con el intermediario (VI-5) en presencia de un aditivo tales como tetraalquilamonio, carbonato de cesio, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente inerte tales como tetrahidrofurano, xileno, y similares o un disolvente polar tales como N,N-dimetilformamida, y similares bajo enfriamiento con hielo - $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 30 min - 6 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

55 En la quinta etapa, el intermediario (VI-6) con contenido del fósforo se condensa con aldehído (II-6) se sintetiza por separado y luego el compuesto de olefina obtenido se reduce para dar el intermediario (II-7). Cuando PB es triarilfosfonio, se usan las condiciones de reacción convencional de Wittig. Las condiciones son, por ejemplo, un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares, una base tales como hidruro de sodio, t-butóxido de potasio, y similares a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ - a reflujo durante aproximadamente 30 min - 12 h. Una configuración Z se puede

- obtener preferentemente por reacción en un disolvente polar aprótico en condiciones libres de sales o una configuración E se puede obtener preferentemente por medio de un método de modificación de Schlosser. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. Cuando PB es $P(O)(OR^f)_2$, se usan las condiciones de reacción convencionales de Horner-Wadsworth-Emmons. Las condiciones son, por ejemplo, un disolvente hidrocarbonado tales como benceno, y similares o un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares, una base tales como hidruro de sodio, t-butoxido de potasio, hexametildisilano de litio, y similares a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ - a reflujo durante aproximadamente 30 min - 12 h. Se puede obtener preferentemente una configuración E de olefina. Después de la reacción, se pueden llevar a cabo una purificación, y similares de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. El reactivo por usar para la reducción de enlace doble por llevar a cabo sucesivamente no está limitado siempre que sea un reactivo por usar para la reducción convencional de olefina. Por ejemplo, se pueden mencionar hidrogenación catalítica usando un catalizador heterogéneo tales como paladio sobre carbón, níquel Raney, y similares o un catalizador homogéneo tales como complejo de rodio (clortris(trifenilfosfina)rodio (I) etc.), y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente tales como disolventes de alcohol (por ejemplo, etanol etc.), disolventes de éter (por ejemplo, dioxano etc.) o disolventes hidrocarbonados (por ejemplo, tolueno, etc.) bajo una presión de hidrógeno de 1 - 20 atm bajo enfriamiento con hielo - reflujo durante 30 min - 1 semana. Según la tasa de reacción, la estabilidad del compuesto, y similares, también se pueden añadir un ácido tales como ácido acético, y similares o una base tales como trietilamina, y similares a la mezcla de reacción. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.
- En la sexta etapa, R^c , R^d y R^e del intermediario (VI-7) (R^e es un grupo protector de hidroxilo cuando R_2 tiene un grupo hidroxilo y R^e a veces está ausente) se remueven para dar el compuesto (I-5) de la presente invención. Para la desprotección del intermediario (VI-7), se pueden emplear aquellas generalmente usadas para la remoción de grupos protectores sin limitación particular y todos los grupos protectores se pueden remover de una vez o en una manera gradual. Por ejemplo, cuando R^c y R^e se ligan para formar un acetal cíclico y R^d es t-butiloxycarbonilo, se pueden remover simultáneamente con un ácido. Los ejemplos del ácido incluyen un ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, y similares, ácido trifluoroacético, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente de alcohol tales como etanol, y similares, un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares, agua o uno de sus disolventes mixtos bajo enfriamiento con hielo - $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 10 min - 12 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

6) Un compuesto (I-6), que es un compuesto de la fórmula (I), en donde R, R_3 y R_4 son átomos de hidrógeno y X es un átomo de azufre se sintetiza de acuerdo con el siguiente esquema (VII).

Esquema (VII)



- en donde R^c , R^d son grupos protectores, X^g es un grupo activante de hidroxilo e Y, Z, R_1 , R_2 y A son como se definen para cada símbolo en la fórmula (I).

R^c , R^d en la fórmula son como se definieron con anterioridad. El grupo activante de hidroxilo para X^g es, por ejemplo, sulfonilo tales como trifluorometansulfonilo, toluensulfonilo, y similares.

- En la primera etapa, un grupo activante se introduce en el grupo hidroxilo fenólico del intermediario (II-7) para dar el intermediario (VII-1). Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente halogenado tales como cloruro de metileno y cloroformo, un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares, en presencia de una base. Cuando el reactivo por usar para esta reacción, se usan derivados ácidos activados de sulfona tales como anhídrido de ácido

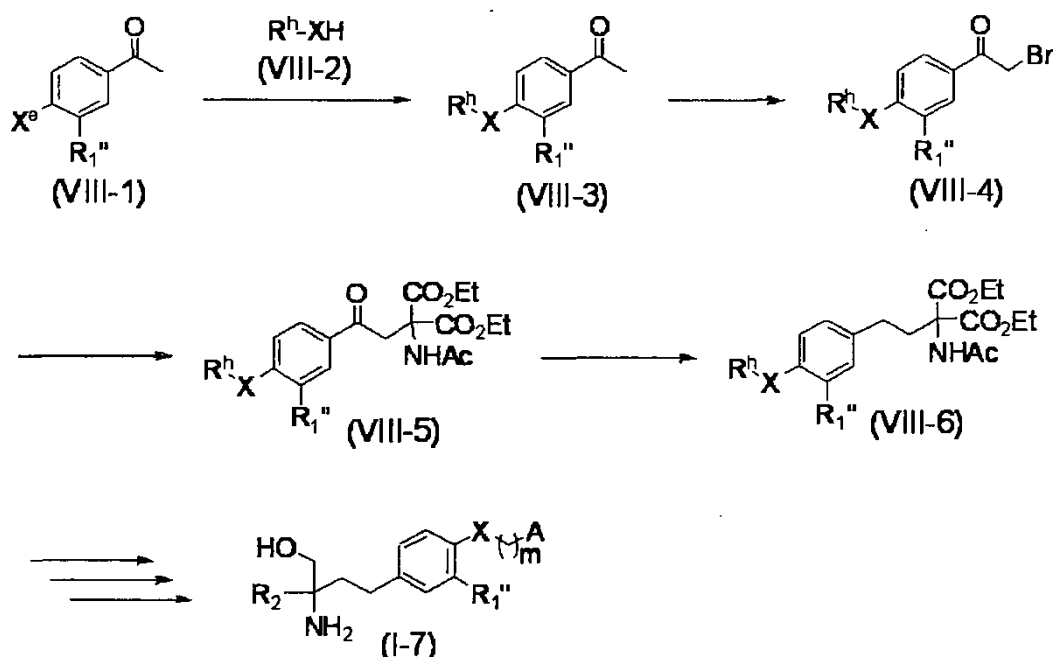
trifluorometansulfónico, 1-(trifluorometansulfonyl)imidazol y cloruro de toluensulfonylo. Esta reacción también se puede llevar a cabo usando ácido sulfónico y un agente de condensación en combinación. Como la base, se puede usar una base orgánica tales como trietilamina, piridina, lutidina, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, aproximadamente -50 - 50 °C durante aproximadamente 5 min - 3 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

En la segunda etapa, el intermediario (VII-1) se condensa con tior (VII-2) A-Z-SH, que se obtiene condensando A y Z por un método de síntesis generalmente conocido e introduciendo un grupo tior, para dar el intermediario (VII-3). Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente de éter tales como dioxano, y similares o un disolvente hidrocarbonado tales como tolueno, y similares en presencia de un catalizador de paladio. Como el catalizador de paladio, se pueden mencionar acetato de paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), y similares. En esta reacción, se puede añadir un compuesto de fosfina o una base como un asistente de reacción. Como el compuesto de fosfina, se pueden mencionar trifenilfosfina, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, y similares. Como la base, se pueden usar una base inorgánica tales como carbonato de cesio, y similares y una base orgánica tales como N,N-diisopropilietilamina, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, temperatura ambiente - a reflujo durante aproximadamente 30 min - 24 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

En la tercera etapa, R^c, R^d y R^e (R^e es un grupo protector de hidroxilo cuando R₂ tiene un grupo hidroxilo y R^e a veces está ausente) del intermediario (VII-3) se desprotegen para dar el compuesto (I-6) de la presente invención. Para la desprotección del intermediario (VII-3), se pueden emplear aquellas generalmente usadas para la remoción de grupos protectores sin limitación particular y todos los grupos protectores se pueden remover de una vez o en una manera gradual. Por ejemplo, cuando R^c es un grupo protector que se puede remover por un ácido tales como metoximetilo, y similares y R^d es t-butiloxicarbonilo, se pueden remover simultáneamente con un ácido. Los ejemplos del ácido incluyen un ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, y similares, ácido trifluoroacético, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente de alcohol tales como etanol, y similares, un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares, agua o uno de sus disolventes mixtos bajo enfriamiento con hielo - 80 °C durante aproximadamente 10 min - 12 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

7) De los compuestos de la presente invención, también se puede sintetizar un compuesto (I-7), que es un compuesto de la fórmula (I), en donde R, R₃ y R₄ son átomos de hidrógeno, Y es -CH₂CH₂-, Z es alqueno que tiene 1 a 5 átomos de carbono y R₁ es alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que está sustituido con un átomo de halógeno, también se sintetiza de acuerdo con el siguiente esquema (VIII).

Esquema (VIII)



en donde R₁^{''} es un alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que está sustituido con un átomo de halógeno, X^e es un grupo saliente, R^h es un grupo protector o -(CH₂)_m-A, m es un número entero de 1 - 5 y X, R₂ y A son como se definen para cada símbolo en la fórmula (I).

X^e en la fórmula es como se definió con anterioridad. Cuando R^h en la fórmula es un grupo protector, R^h no está limitado en particular siempre que proteja el grupo fenol o grupo tiol. Los ejemplos de R^h cuando X es un átomo de oxígeno incluyen alquilo (metilo, y similares), aralquilo (bencilo, y similares), grupo protector que forma acetal (metoximetilo, etoxietilo, y similares), y otros. Cuando X es un átomo de azufre, se pueden mencionar alquilo (metilo, y similares), aralquilo (bencilo, y similares), y otros.

En la primera etapa, se condensa la acetofenona (VIII-1) que tiene un grupo saliente X^e en la posición 4 y alcohol o tiol (VIII-2), donde se obtiene el intermediario (VIII-3). Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente polar tales como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y similares y un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares en presencia de una base. Como la base, se pueden usar una base inorgánica tales como hidruro de sodio, hidróxido de potasio, y similares, una base orgánica tales como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, enfriamiento con hielo - aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 10 min - 10 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

En la segunda etapa, el grupo acetilo del intermediario (VIII-3) se broma para dar compuesto de bromuro de fenacilo (VIII-4). Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente, por ejemplo, un disolvente halogenado tales como cloroformo, y similares, un disolvente de éter tales como dioxano, y similares, un disolvente de alcohol tales como metanol, y similares o ácido acético, y similares. Como un reactivo para bromación, se pueden mencionar bromo, tribromuro de piridinio, tribromuro de feniltrimetilamonio, y similares. En esta reacción, se puede añadir una base tales como piridina, trietilamina, y similares de ser necesario. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, bajo enfriamiento con hielo - aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 30 min - 10 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

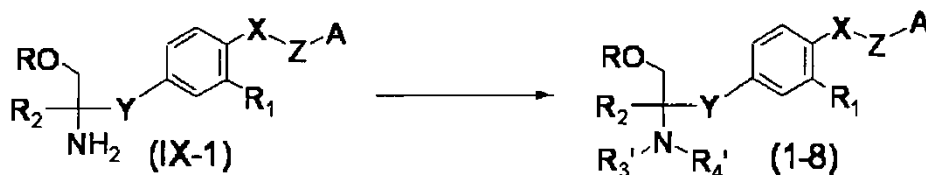
En la tercera etapa, el intermediario (VIII-4) y acetamidamalonato de dietilo se condensan para dar el intermediario (VIII-5). Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente polar tales como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y similares, un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares, en presencia de una base. Como la base, se pueden mencionar hidruro de sodio, hidróxido de potasio, t-butoxido de potasio, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, bajo enfriamiento con hielo - aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 10 min - 5 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

En la cuarta etapa, el grupo carbonilo del intermediario (VIII-5) se reduce a metileno para dar el intermediario (VIII-6). Como el agente de reducción, se puede usar una combinación de trialquilsilano y ácido trifluoroacético o ácido de Lewis tales como tetracloruro de titanio, y similares, y otros. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente halogenado tales como 1,2-dicloroetano, y similares o sin disolvente. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, bajo enfriamiento con hielo - reflujo durante aproximadamente 1 - 48 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

El intermediario obtenido se puede llevar al compuesto (I-7) de la presente invención por un método conocido (por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry vol. 43 (2000) páginas 2946-2961).

8) De los compuestos de la presente invención, también se puede sintetizar un compuesto (I-8), que es un compuesto de la fórmula (I), en donde uno o ambos R₃ y R₄ son alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono se sintetiza de acuerdo con el siguiente esquema (IX).

Esquema (IX)



en donde, uno o los dos de R₃' y R₄' son alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono y R, X, Y, Z, R₁, R₂ y A son como se definen para cada símbolo en la fórmula (I).

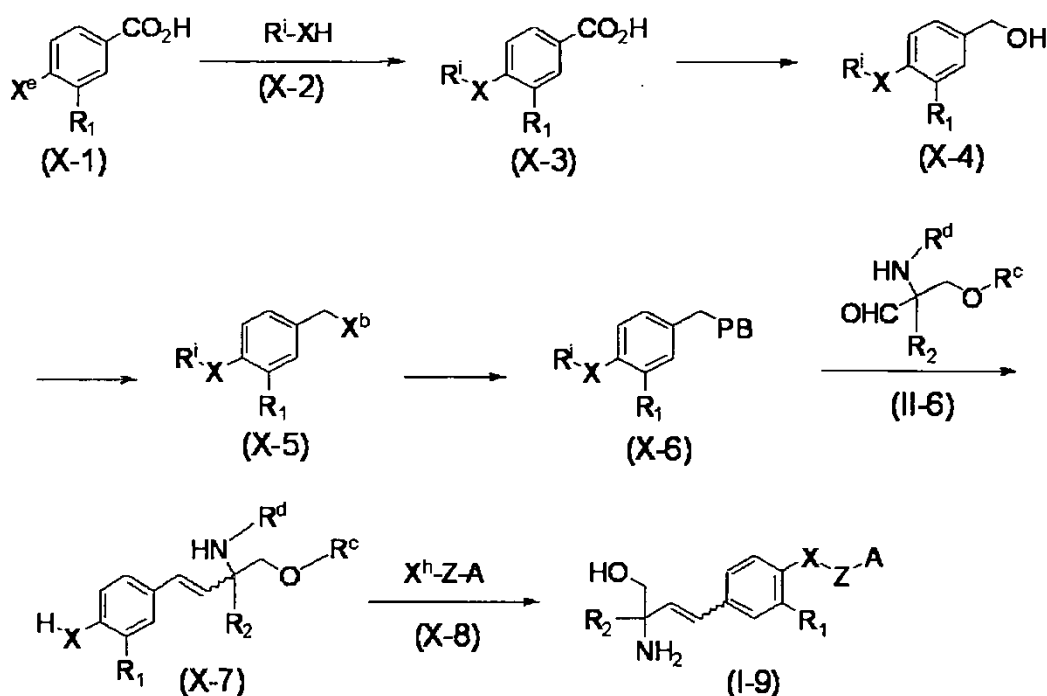
En esta etapa, el grupo amino del compuesto (IX-1) que tiene un grupo amino primario de entre los compuestos de la presente invención se alquila para dar el compuesto (1-8) de la presente invención. Para esta síntesis, se puede usar reacción de aminación reductiva, reacción de alquilación de amina usando haluro de alquilo y una base. Cuando se usa una reacción de aminación reductiva, el aldehído que tiene la misma cantidad de carbonos que la cantidad de carbonos de R₃ o R₄ se hace reaccionar con el compuesto (IX-1) en un disolvente de alcohol tales como metanol, y similares o disolvente halogenado tales como dicloroetano, y similares, usando un agente de reducción tales como borhidruro de sodio, cianoborhidruro de sodio, triacetoxiborhidruro de sodio, y similares para dar un producto objeto. Para la reducción, también se pueden usar hidrógeno y un catalizador tales como níquel Raney,

óxido de platino, y similares. En esta reacción, la producción de una base de Schiff y la reacción de reducción también se pueden llevar a cabo sucesivamente. En esta reacción de aminación reductiva, también se puede añadir un ácido tales como ácido acético, y similares como un promotor de la reacción. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, bajo enfriamiento con hielo - aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 30 min - 10 h.

5 Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. Cuando R₃ y R₄ son metilo, también se puede emplear la reacción de metilación de Eschweiler-Clarke usando un agente de reducción tales como ácido fórmico y formaldehído o formaldehído y cianoborhidruro de sodio, y similares.

9) De los compuestos de la presente invención, también se puede sintetizar un compuesto (I-9), que es compuesto de la fórmula (I), en donde R, R₃ y R₄ son átomos de hidrógeno e Y es -CH=CH- se sintetiza de acuerdo con el siguiente esquema (X).

Esquema (X)



15 en donde R^c y R^d son grupos protectores, Rⁱ es un grupo protector o -Z-A, X^b y X^e son grupos salientes, X^h es un grupo saliente o grupo hidroxilo, PB es un grupo saliente con contenido del fósforo y X, Z, R₁, R₂ y A son como se definen para cada símbolo en la fórmula (I).

19 R^c, R^d, X^b, X^e, PB en la fórmula son como se definieron con anterioridad. Cuando X^h es un grupo saliente, el grupo saliente no está limitado en particular siempre que se disocie durante la alquilación de un grupo hidroxilo fenólico o un grupo tiol y no inhiba la reacción. Por ejemplo, se puede mencionar un átomo de halógeno (específicamente, átomo de yodo, átomo de bromo, átomo de cloro etc.), y similares. Cuando Rⁱ en la fórmula es un grupo protector, Rⁱ no está limitado en particular siempre que proteja un grupo fenol o un grupo tiol. Los ejemplos de Rⁱ cuando X es un átomo de oxígeno incluyen alquilo (metilo, y similares), aralquilo (4-metoxibencilo, y similares), un grupo protector que forma acetal (metoximetilo, etoxietilo, y similares), y otros. Cuando X es un átomo de azufre, se pueden mencionar alquilo (metilo, y similares), aralquilo (4-metoxibencilo, y similares), un grupo protector que forma tioacetal (metoximetilo, feniltiometilo, acetamidametilo, y similares), y otros.

30 En la primera etapa, se condensan ácido benzoico (II-1) que tiene un grupo saliente X^e en la posición 4 y alcohol o tiol (X-2), donde se obtiene el intermediario (X-3). Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente polar tales como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y similares y un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares en presencia de una base. Como la base, se pueden usar una base inorgánica tales como hidruro de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, y similares, alcóxido tales como t-butóxido de potasio, y similares, una base orgánica tales como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, enfriamiento con hielo - aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 30 min - 24 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

En la segunda etapa, un grupo carboxilo del intermediario (X-3) se reduce para dar el intermediario (X-4) que tiene un grupo hidroxilo. El reactivo por usar para la reducción no está limitado en particular siempre que se use en general y se pueden mencionar un metal alcalino (por ejemplo, sodio, y similares), un metal alcalinotérreo, un hidruro de metal (por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio, y similares), un compuesto complejo de hidruro de metal (por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, bis(2-metoxietoxi)aluminio-sodio, y similares), un compuesto de boro (por ejemplo, diborano, y similares), hidrogenación catalítica usando un catalizador homogéneo o heterogéneo, y similares. Para las condiciones de reacción, se seleccionan temperatura y tiempo apropiados para el reactivo de reducción por usar. Los ejemplos específicos incluyen reducción con diborano, hidruro de litio y aluminio o borhidruro de litio en un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ - a reflujo durante aproximadamente 10 min - 12 h, reducción con bis(2-metoxietoxi)aluminumhidruro de sodio en un disolvente inerte tales como tolueno, y similares bajo enfriamiento con hielo - $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 30 min - 24 h, y similares. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

En la tercera etapa, un grupo hidroxilo del intermediario (X-4) se convierte en un grupo saliente X^b . El reactivo no está limitado en particular siempre que pueda convertir un grupo hidroxilo alcohólico en X^b . Los ejemplos del reactivo por usar cuando X^b es un átomo de halógeno incluyen N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, tetracloruro de carbono, una de sus combinaciones con un asistente de reacción tales como trifenilfosfina, base, y similares, un ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, yodo, bromo, cloro, haluro de tionilo, α -haloenamina, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente orgánico tales como disolventes halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno etc.), disolventes de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano etc.), y similares a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 10 min - 6 h. Cuando se usa el ácido inorgánico, la reacción también se puede llevar a cabo en una solución acuosa o un sistema bicapa de un disolvente orgánico tales como tolueno, y similares y agua. Cuando el reactivo por usar cuando X^b es sulfonilo, se puede usar una combinación con cloruro de sulfonilo tales como cloruro de metansulfonilo, cloruro de toluensulfonilo, y similares y base orgánica tales como trietilamina, piridina, y similares. Los ejemplos de las condiciones de reacción incluyen un disolvente orgánico tales como disolventes halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno etc.), disolventes de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano etc.), y similares a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 5 min - 3 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

En la cuarta etapa, intermediario (X-5) que tiene un grupo saliente X^b y un compuesto de fósforo se hacen reaccionar para dar el intermediario (X-6) que tiene un grupo saliente PB con contenido del fósforo. Cuando PB es triarilfosfonio, intermediario (X-6) se puede obtener por reacción del intermediario (X-5) con triarilfosfina en presencia de un aditivo tales como tetraalquilamonio, carbonato de cesio, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente inerte tales como éter dietílico, benceno, tolueno, y similares a temperatura ambiente - a reflujo durante aproximadamente 30 min - 12 h. Después de la reacción, el disolvente se evapora, se enfría y se añade un disolvente poco soluble tales como éter diisopropílico, hexano, y similares, de ser necesario y el sólido precipitado se recolecta por filtración para dar el producto objeto. Cuando PB es $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^f)_2$, el intermediario (X-6) se puede obtener por reacción de Arbuzov del intermediario (X-5) con triéster de ácido fosforoso. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, ningún disolvente o un disolvente inerte tales como xileno, y similares a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $170\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 30 min - 12 h. Después de la reacción, se evapora el exceso de triéster de ácido fosforoso o se destila para dar el producto objeto. Además, cuando PB es $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^f)_2$, el intermediario (X-6) también se puede obtener por reacción de diéster fosfónico con el intermediario (X-5). Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente inerte tales como tetrahidrofurano, xileno, y similares o un disolvente polar tales como N,N-dimetilformamida, y similares bajo enfriamiento con hielo a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 30 min - 6 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

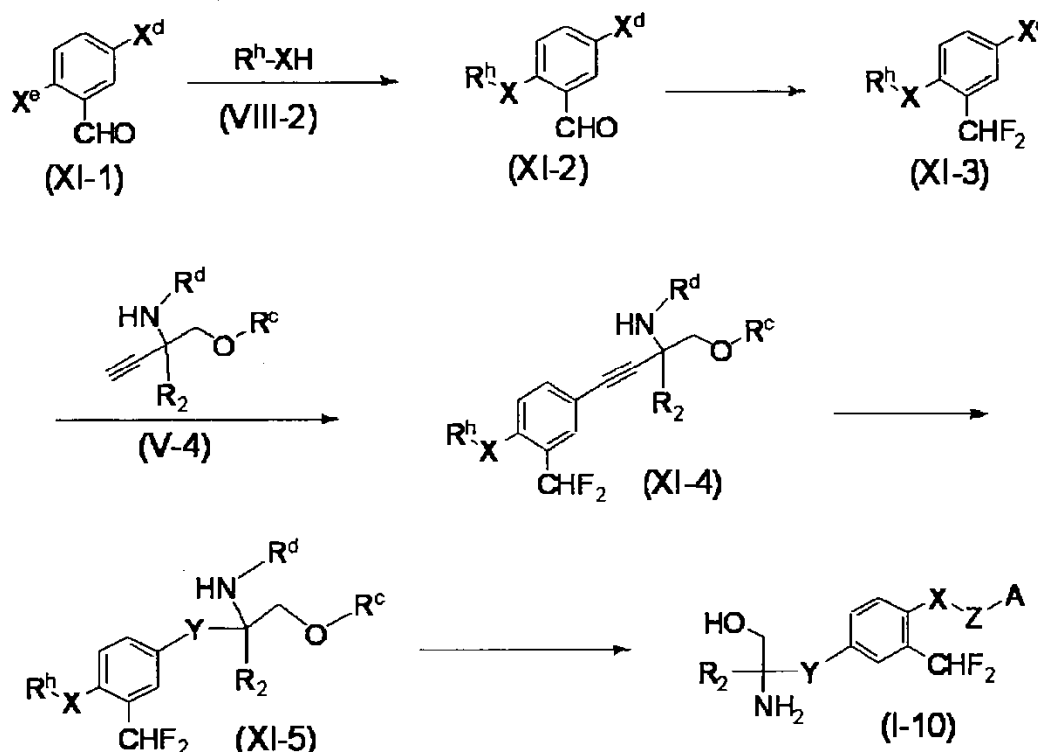
En la quinta etapa, el intermediario (X-6) con contenido del fósforo se condensa con aldehído (II-6) sintetizado por separado y el grupo protector R^i del compuesto de olefina obtenido se desprotege para dar el intermediario fenólico o intermediario tiólico (X-7). Cuando PB es triarilfosfonio, se usan las condiciones de reacción convencional de Wittig. Las condiciones son, por ejemplo, un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares, una base tales como hidruro de sodio, t-butóxido de potasio, y similares a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ - a reflujo durante aproximadamente 30 min - 12 h. Una configuración Z se puede obtener preferentemente por reacción en un disolvente polar aprótico en condiciones libres de sales o una configuración E se puede obtener preferentemente por medio de un método de modificación de Schlosser. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. Cuando PB es $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^f)_2$, se usan las condiciones de reacción convencionales de Horner-Wadsworth-Emmons. Las condiciones son, por ejemplo, un disolvente hidrocarbonado tales como benceno, y similares o un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares, una base tales como hidruro de sodio, t-butóxido de potasio, hexametildisilazano de litio, y similares a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - a reflujo durante aproximadamente 30 min - 12 h. Se puede obtener preferentemente una configuración E de olefina. Después de la reacción, se pueden llevar a cabo una purificación, y similares de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. Las condiciones para la remoción del grupo protector R^i a seguir no están limitadas en particular siempre que no se dañe el alquenileno. Por ejemplo, cuando R^i es 4-metoxibencilo, se

pueden mencionar la reacción de oxidación con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), y similares, cuando Rⁱ es sililo tales como trialkilsililo, y similares, desprotección con un ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, y similares o un compuesto fluorado tales como fluoruro de tetrabutilamonio, y similares. Cuando se usa una estructura parcial -Z'-A del compuesto (I-9) de la presente invención como Rⁱ, la remoción de Rⁱ no es necesaria y la alquilación de fenol o tior en la siguiente etapa también se puede omitir.

En la sexta etapa, un grupo hidroxilo fenólico o grupo tior del intermediario (X-7) se alquila y luego, R^c, R^d y R^e (R^e es un grupo protector de hidroxilo cuando R₂ tiene un grupo hidroxilo y R^e a veces está ausente) se remueven para dar el compuesto (I-9) de la presente invención. Cuando X^h es un grupo saliente, el reactivo por usar para la alquilación de un grupo hidroxilo fenólico o tior que tiene el intermediario (X-7), por ejemplo, se puede usar una combinación del intermediario (X-8) y una base inorgánica tales como carbonato de potasio, hidruro de sodio, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente polar tales como N,N-dimetilformamida, y similares o un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares bajo enfriamiento con hielo hasta -80 °C durante aproximadamente 30 min - 12 h. Cuando X^h es un grupo hidroxilo y el intermediario (X-7) tiene un grupo hidroxilo fenólico, también se pueden usar para la alquilación la reacción de Mitsunobu empleando un compuesto de fosfina tales como una trifenilfosfina, y similares y un derivado de ácido azodicarboxílico tales como éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico, y similares. Las condiciones de reacción para ello son, por ejemplo, un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares bajo enfriamiento con hielo - 50 °C durante aproximadamente 10 min - 6 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. Para realizar la desprotección sucesivamente, se pueden emplear aquellas generalmente usadas para la remoción de grupos protectores sin limitación particular y todos los grupos protectores se pueden remover de una vez o en una manera gradual. Por ejemplo, cuando R^c y R^e se ligan para formar un acetal cíclico y R^d es t-butiloxicarbonilo, se pueden remover simultáneamente con un ácido. Los ejemplos del ácido incluyen un ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, y similares, ácido trifluoroacético, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente de alcohol tales como etanol, y similares, un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares, agua o uno de sus disolventes mixtos bajo enfriamiento con hielo - 80 °C durante aproximadamente 10 min - 12 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

10) Un compuesto (I-10), que es un compuesto de la fórmula (I), en donde R, R₃ y R₄ son átomos de hidrógeno y R₁ es difluorometilotam se sintetiza de acuerdo con el siguiente esquema (XI).

Esquema (XI)



en donde R^c y R^d son grupos protectores, R^h es un grupo protector o -(CH₂)_m-A, m es un número entero de 1 - 5, X^d y X^e son grupos salientes y X, Y, R₂, A son como se definen para cada símbolo en la fórmula (I).

Los ejemplos específicos de R^c, R^d, R^h, X^d y X^e en la fórmula son como se definieron con anterioridad.

En la primera etapa, el material de partida (XI-1) que tiene un grupo saliente X^e en la posición 4 y alcohol o tiol (VIII-2) se condensan, obteniendo el intermediario (XI-2). Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente polar tales como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y similares y un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares en presencia de una base. Como la base, se pueden usar una base inorgánica tales como hidruro de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, y similares, alcóxido tales como t-butoxido de potasio, y similares, una base orgánica tales como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, enfriamiento con hielo - aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 30 min - 24 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. Además, el compuesto (XI-1), en donde grupo saliente X^e es un grupo hidroxilo fenólico o tiol también se puede usar como un material de partida, en cuyo caso la primera etapa es la alquilación del grupo hidroxilo fenólico o tiol. Como reactivo por usar para la alquilación, se puede usar una combinación de un agente alquilante tales como haluro de alquilo, y similares y se puede mencionar una base inorgánica tales como carbonato de potasio, hidruro de sodio, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente polar tales como N,N-dimetilformamida, y similares o un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares bajo enfriamiento con hielo - 80 °C durante aproximadamente 10 min - 12 h. Además, se puede usar también la reacción de Mitsunobu para la alquilación de un grupo hidroxilo fenólico.

En la segunda etapa, el grupo formilo del intermediario (XI-2) se flورا para dar el intermediario (XI-3) que tiene difluorometilo. Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente halogenado tales como cloruro de metileno, y similares usando un agente fluorante tales como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), difluoruro de xenón, y similares. La reacción de fluoración también se puede llevar a cabo por reacción de un oxidante tales como N-yodosuccinimida, y similares en presencia de ion fluoruro tales como fluoruro de tetrabutilamonio, y similares, en vez de un agente fluorante simple. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, bajo enfriamiento con hielo - 50 °C durante aproximadamente 1 - 24 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

En la tercera etapa, el intermediario (XI-3) y el intermediario (V-4) se condensan por reacción de Sonogashira para dar el intermediario (XI-4) con contenido de un enlace triple. Como el catalizador por usar, se pueden mencionar compuestos de paladio tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), diclorobis(acetonitrilo)paladio (II), y similares. Para promover la reacción, también se pueden añadir un aditivo, por ejemplo, una base orgánica tales como trietilamina, y similares, una base inorgánica tales como amoníaco, y similares, un compuesto de cobre tales como yoduro de cobre, bromuro de cobre, y similares, un compuesto de fosfina tales como 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, y similares, y otros. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente tales como disolventes de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano etc.), disolventes polares (por ejemplo, acetonitrilo, dimetilformamida etc.) o hidrocarburo (por ejemplo, benceno etc.) bajo enfriamiento con hielo - reflujo durante aproximadamente 30 min - 24 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

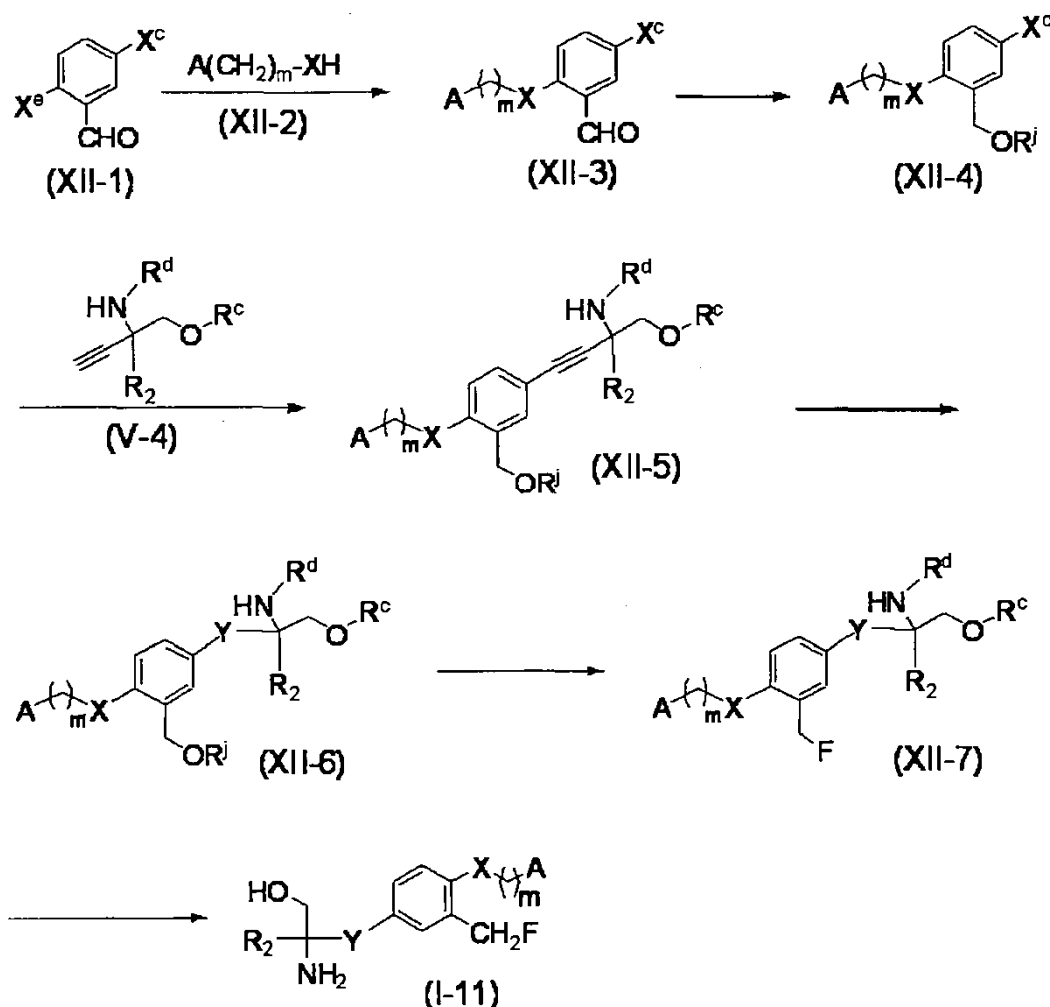
En la cuarta etapa, un enlace triple del intermediario (XI-4) se reduce para dar el intermediario (XI-5). El reactivo por usar cuando Y es -CH₂CH₂- no está limitado siempre que sea un reactivo por usar para la reducción convencional de enlace de carbono insaturado. Por ejemplo, se pueden mencionar hidrogenación catalítica usando un catalizador heterogéneo tales como paladio sobre carbón, níquel Raney, un complejo de paladio sobre carbón-etilendiamina, y similares o un catalizador homogéneo tales como complejo de rodio (clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) etc.), y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente tales como disolventes de alcohol (por ejemplo, etanol etc.), disolventes de éter (por ejemplo, dioxano, etc.) o disolventes hidrocarbonados (por ejemplo, tolueno, etc.) bajo una presión de hidrógeno de 1 - 20 atm bajo enfriamiento con hielo - reflujo durante 30 min - 1 semana. Según la tasa de reacción, la estabilidad del compuesto, y similares, también se pueden añadir un ácido tales como ácido acético, y similares o una base tales como trietilamina, y similares a la mezcla de reacción. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. La reacción usada cuando Y es -CH=CH- incluye la hidrogenación catalítica llevada a cabo en presencia de un catalizador que tiene actividad controlada tales como catalizador de Lindlar, complejo de níquel-grafito-etilendiamina, varios complejos de compuesto dieno, compuesto de fosfina y rodio, y similares. Además, también se pueden emplear una reacción de reducción usando hidruro metálico tales como hidruro de diisobutilaluminio, y similares. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

En la quinta etapa, el intermediario (XII-5) se desprotege para dar el compuesto (I-10) de la presente invención. Para la remoción de R^c, R^d y R^e (R^e es un grupo protector de hidroxilo cuando R₂ tiene un grupo hidroxilo y R^e a veces está ausente), se pueden emplear aquellas generalmente usadas para la remoción de grupos protectores sin limitación particular y todos los grupos protectores se pueden remover de una vez o en una manera gradual. Por ejemplo, cuando R^c y R^e se ligan para formar un acetal cíclico y R^d es t-butiloxicarbonilo, acetal cíclico se desprotege con una cantidad catalítica de un ácido y se emplean condiciones ácidas más fuertes para la desprotección de R^d. Las condiciones para la desprotección de acetal son, por ejemplo, un disolvente de alcohol tales como etanol, y similares o una solución mixta de disolvente de alcohol y otro disolvente orgánico usando una cantidad catalítica de ácido clorhídrico o ácido toluensulfónico bajo enfriamiento con hielo-80 °C durante aproximadamente 30 min - 12 h. Las condiciones de reacción para la desprotección de R^d después de la desprotección del acetal son, por ejemplo, un ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, y similares, ácido trifluoroacético, y similares en una cantidad

5 equivalente o más, un disolvente de alcohol tales como etanol, y similares, un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares, agua o uno de sus disolventes mixtos bajo enfriamiento con hielo - 80 °C durante aproximadamente 10 min - 12 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. Cuando R^h es un grupo protector, R^h se puede remover antes de la remoción de los grupos protectores R^c y R^d y luego el grupo hidroxilo fenólico o el grupo tiol resultantes se pueden alquilar. Las condiciones de reacción para la remoción de R^h no están limitadas en particular siempre que se usen en general para la remoción de grupos protectores. Por ejemplo, cuando R^h es bencilo, se puede mencionar la hidrogenólisis usando un catalizador homogéneo tales como paladio sobre carbón, níquel Raney, y similares; cuando es 4-metoxibencilo, se puede mencionar una reacción de oxidación con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), y similares; y cuando es un grupo sililo tales como trialquilsililo, y similares, desprotección con un ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, y similares o un compuesto de flúor tales como fluoruro de tetrabutilamonio, y similares. Como reactivo por usar para la alquilación del grupo hidroxilo fenólico o grupo tiol que tiene el compuesto obtenido, se puede mencionar una combinación de un agente alquilante tales como haluro de alquilo, y similares y una base inorgánica tales como carbonato de potasio, hidruro de sodio, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente polar tales como N,N-dimetilformamida, y similares o un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares, bajo enfriamiento con hielo - 80 °C durante aproximadamente 10 min - 12 h. Además, también se puede usar la reacción de Mitsunobu para la alquilación de un grupo hidroxilo fenólico.

11) Un compuesto (I-11), que es un compuesto de la fórmula (I), en donde R, R₃ y R₄ son átomos de hidrógeno y R₁ es fluorometilo también se sintetiza de acuerdo con el siguiente esquema (XII).

Esquema (XII)



en donde R^c, R^d y Rⁱ son grupos protectores, X^c y X^e son grupos salientes, m es un número entero de 1 - 5 y X, Y y A son como se definen para cada símbolo en la fórmula (I).

Los ejemplos específicos de R^c, R^d, X^c y X^e en la fórmula son como se definieron con anterioridad. El grupo protector para R^l en la fórmula no está limitado en particular siempre que proteja el grupo hidroxilo. Por ejemplo, se puede mencionar trialkilsililo (específicamente, t-butildimetilsililo, y similares).

5 En la primera etapa, el material de partida (XII-1) que tiene un grupo saliente X^e y alcohol o tiol (XII-2) se condensan, obteniendo el intermediario (XII-3). Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente polar tales como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y similares y un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares en presencia de una base. Como la base, se pueden usar una base inorgánica tales como hidruro de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, y similares, alcóxido tales como t-butóxido de potasio, y similares, una base orgánica tales como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, enfriamiento con hielo - aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 30 min - 24 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. Además, el compuesto (XII-1), en donde el grupo saliente X^e es un grupo hidroxilo fenólico o tiol, también se puede usar como un material de partida en cuyo caso la primera etapa es la alquilación de grupo hidroxilo fenólico o tiol. Como reactivo por usar para la alquilación, se puede usar una combinación de un agente alquilante tales como haluro de alquilo, y similares y se puede mencionar una base inorgánica tales como carbonato de potasio, hidruro de sodio, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente polar tales como N,N-dimetilformamida, y similares o un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares bajo enfriamiento con hielo - 80 °C durante aproximadamente 10 min - 12 h. Además, también se puede usar la reacción de Mitsunobu para la alquilación de un grupo hidroxilo fenólico.

20 En la segunda etapa, se reduce un grupo formilo del intermediario (XII-3) para dar hidroximetilo y luego se introduce el grupo protector R^l. El reactivo por usar para la reducción del grupo formilo no está limitado en particular siempre que se use en general y se pueden mencionar un hidruro de metal (por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio, y similares), un compuesto complejo de hidruro de metal (por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, borhidruro de sodio, y similares), hidrogenación catalítica usando un catalizador homogéneo o heterogéneo, y similares. Para las condiciones de reacción, se seleccionan temperatura y tiempo apropiados para el reactivo de reducción por usar. Los ejemplos específicos incluyen reducción con diborano, hidruro de litio y aluminio o borhidruro de litio en un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares a -30 °C - temperatura ambiente durante aproximadamente 10 min - 3 h, reducción con borhidruro de sodio o borhidruro de calcio en un disolvente de alcohol tales como etanol, y similares o un disolvente mixto de un disolvente de alcohol y un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares bajo enfriamiento con hielo - temperatura ambiente durante aproximadamente 10 min - 3 h, y similares. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. Se emplea una reacción de introducción general del grupo protector para la introducción del grupo protector R^l. Cuando se usa un grupo trialkilsililo como R^l, se emplea un agente de sililación tales como t-butildimetilclorosilano, y similares como el reactivo y una base tales como imidazol, trietilamina, y similares se puede añadir como un promotor de la reacción. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

40 En la tercera etapa, el intermediario (XII-4) y el intermediario (V-4) se condensan por reacción de Sonogashira para dar el intermediario (XII-5) con contenido de un enlace triple. Como el catalizador por usar, se pueden mencionar compuestos de paladio tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), diclorobis(acetonitrilo)paladio (II), y similares. Para promover la reacción, también se pueden añadir un aditivo, por ejemplo, una base orgánica tales como trietilamina, y similares, una base inorgánica tales como amoníaco, y similares, un compuesto de cobre tales como yoduro de cobre, bromuro de cobre, y similares, un compuesto de fosfina tales como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, y similares, y otros. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente tales como disolventes de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano etc.), disolventes polares (por ejemplo, acetonitrilo, dimetilformamida etc.) o hidrocarburo (por ejemplo, benceno etc.) bajo enfriamiento con hielo - reflujo durante aproximadamente 30 min - 24 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

50 En la cuarta etapa, un enlace triple del intermediario (XII-5) se reduce para dar el intermediario (XII-6). El reactivo por usar cuando Y es -CH₂CH₂- no está limitado siempre que sea un reactivo por usar para la reducción convencional de enlace de carbono insaturado. Por ejemplo, se pueden mencionar hidrogenación catalítica usando un catalizador heterogéneo tales como paladio sobre carbón, níquel Raney, a paladio sobre carbón-etilendiamina complex, y similares o un catalizador homogéneo tales como complejo de rodio (clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) etc.), y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente tales como disolventes de alcohol (por ejemplo, etanol etc.), disolventes de éter (por ejemplo, dioxano etc.) o disolventes hidrocarbonados (por ejemplo, tolueno, etc.) bajo una presión de hidrógeno de 1 - 20 atm bajo enfriamiento con hielo - reflujo durante 30 min - 1 semana. Según la tasa de reacción, la estabilidad del compuesto, y similares, también se pueden añadir un ácido tales como ácido acético, y similares o una base tales como trietilamina, y similares a la mezcla de reacción. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. La reacción usada cuando Y es -CH=CH- incluye la hidrogenación catalítica llevada a cabo en presencia de un catalizador que tiene actividad controlada tales como catalizador de Lindlar, complejo de níquel-grafito-etilendiamina, varios complejos de dieno, fosfina y rodio, y similares. Además, también se pueden emplear una reacción de reducción usando hidruro metálico tales como hidruro de diisobutilaluminio, y similares. Después de

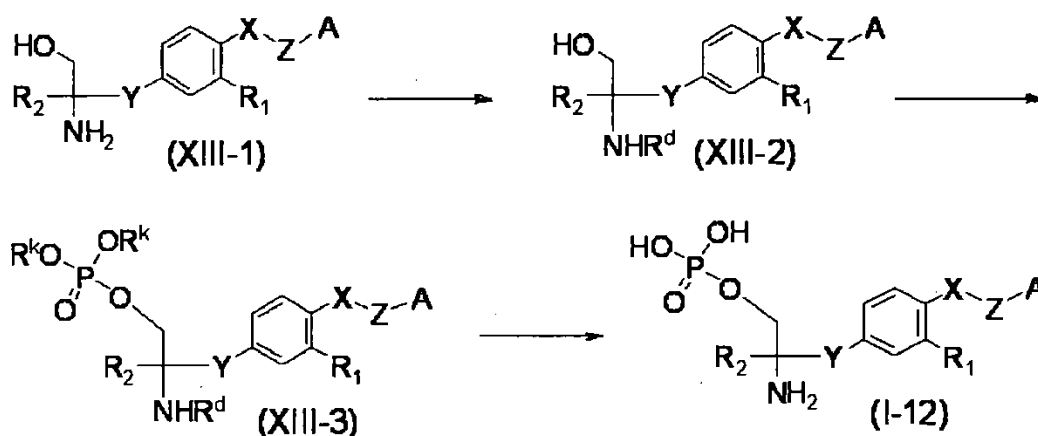
la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

En la quinta etapa, R^j de compuesto (XII-6) se remueve y el grupo hidroxilo del compuesto obtenido se flورا para dar el compuesto de fluoruro (XII-7). El grupo protector R^j se puede remover por desprotección general. Como reactivo por usar cuando R^j es trialquilsililo, se puede usar un compuesto fluorado tales como fluoruro de tetrabutilamonio, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares, se puede mencionar bajo enfriamiento con hielo a reflujo durante aproximadamente 30 min - 24 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. Como reactivo por usar para la fluoración para realizar sucesivamente, se pueden mencionar trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), 2,2-difluoro-1,3-dimetilimidazolidina (DFI), y similares. En esta etapa, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente halogenado tales como cloruro de metileno, y similares o un disolvente hidrocarbonado tales como hexano, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ - temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min - 12 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. Esta etapa también se puede llevar a cabo por un método que incluye convertir el grupo hidroxilo en el correspondiente sulfonato y hacer reaccionar el compuesto con ion fluoruro. Por ejemplo, cuando se usan fluoruro de p-toluensulfonilo y fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), la reacción se lleva a cabo en un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares a temperatura ambiente - $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 1 h - 24 h. Un agente deshidratante tales como tamices moleculares, y similares se puede añadir a esta reacción. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. Cuando R^j es trialquilsililo, la fluoración también se puede llevar a cabo sin remover R^j .

En la sexta etapa, el intermediario (XII-7) se desprotege para dar el compuesto (I-11) de la presente invención. Para la remoción de R^c , R^d y R^e (R^e es un grupo protector de hidroxilo cuando R_2 tiene un grupo hidroxilo y R^e a veces está ausente), se pueden emplear aquellas generalmente usadas para la remoción de grupos protectores sin limitación particular y todos los grupos protectores se pueden remover de una vez o en una manera gradual. Por ejemplo, cuando R^c y R^e se ligan para formar un acetal cíclico y R^d es t-butiloxicarbonilo, el acetal cíclico se desprotege con una cantidad catalítica de un ácido y se emplean condiciones ácidas más fuertes para la desprotección de R^d . Las condiciones para la desprotección de acetal son, por ejemplo, un disolvente de alcohol tales como etanol, y similares o una solución mixta de disolvente de alcohol y otro disolvente orgánico usando una cantidad catalítica de ácido clorhídrico o ácido toluensulfónico bajo enfriamiento con hielo- $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 30 min - 12 h. Las condiciones de reacción para la desprotección de R^d después de la desprotección del acetal son, por ejemplo, un ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, y similares, ácido trifluoroacético, y similares en una cantidad equivalente o más, un disolvente de alcohol tales como etanol, y similares, un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares, agua o uno de sus disolventes mixtos bajo enfriamiento con hielo - temperatura ambiente durante aproximadamente 10 min - 5 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. Además, se puede añadir un disolvente que tiene la propiedad de baja disolución tales como éter diisopropílico, y similares a la solución de reacción y el objeto precipitado se puede recolectar por filtración.

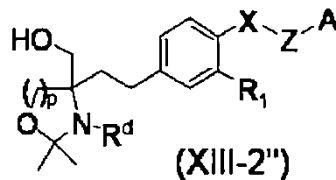
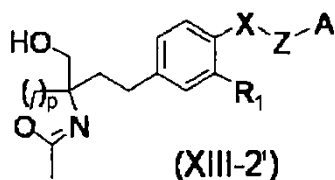
12) De los compuestos de la presente invención, también se puede sintetizar un compuesto (I-12), que es un compuesto de la fórmula (I), en donde R es $\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ y R_3 y R_4 son átomos de hidrógeno, se sintetiza de acuerdo con el siguiente esquema (XIII).

Esquema (XIII)



en donde R^d y R^k son grupos protectores y X, Y, Z, R_1 , R_2 y A son como se definen para cada símbolo en la fórmula (I).

R^d en la fórmula es como se definió con anterioridad. Cuando R₂ del compuesto (XIII-2) contiene un grupo hidroxilo, el grupo hidroxilo se puede proteger por un grupo protector R^e (R^e es como se definió con anterioridad). Cuando R₂ es hidroximetilo o hidroxietilo protegidos, el grupo protector R^e está ligado con un átomo de nitrógeno ligado con R^d o R^d para formar el siguiente compuesto cíclico (XIII-2', XIII-2'')



en donde p es 1 ó 2 y otros símbolos son como se definieron para el esquema (XIII), donde el grupo amino y el grupo hidroxilo también se pueden proteger. El grupo protector para R^k en la fórmula no está limitado en particular siempre que proteja un grupo fosfato. Por ejemplo, se pueden mencionar alquilo (con preferencia, que tiene aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono, específicamente, t-butilo, y similares), bencilo, fenilo, y similares.

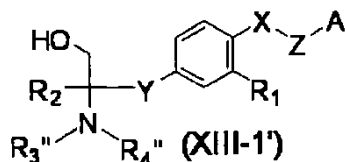
10 En la primera etapa, el grupo amino del compuesto (XIII-1), en donde R es un átomo de hidrógeno, de entre los compuestos de la presente invención, se protege para dar el compuesto protegido por el grupo amino (XIII-2). Esta etapa se puede llevar a cabo por una reacción general de protección de amino. Específicamente, cuando se usan acilo, alquiloxicarbonilo o benciloicarbonilo, y similares como grupo protector R^d, esta etapa se puede llevar a cabo en alcohol tales como metanol, y similares o un sistema bicapa o una mezcla de un disolvente orgánico tales como acetato de etilo, cloroformo, y similares y agua. Como el reactivo por usar, se pueden mencionar cloruro de ácido tales como cloruro de acetilo, cloruro de benciloicarbonilo, y similares y anhídrido ácido tales como anhídrido acético, di-t-butildicarbonato, y similares. En esta reacción, una base orgánica tales como trietilamina, y similares o una base inorgánica tales como sodio bicarbonato, y similares se pueden añadir como un promotor de la reacción. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, bajo enfriamiento con hielo - 50 °C durante aproximadamente 30 min - 24 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. Cuando un grupo amino como oxazolina mostrada en la fórmula (XIII-2') y un grupo hidroxilo contenido en R₂ se han de proteger simultáneamente, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente polar tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, y similares, un disolvente halogenado tales como cloruro de metileno, y similares o un disolvente hidrocarbonado tales como tolueno, y similares y usando éster de ácido ortoacético como un reactivo. Además, una base tales como N,N-diisopropiltilamina, y similares o un ácido tales como ácido p-toluensulfónico, y similares se pueden añadir para promover la reacción. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, temperatura ambiente - a reflujo durante aproximadamente 30 min - 12 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

30 En la segunda etapa, un compuesto protegido por grupo amino (XIII-2) y un reactivo fosforilante (por ejemplo, cloruro de fosforilo, fosforamidita y oxidante, éster tetrabencilico del ácido pirofosfórico, y similares) se hacen reaccionar para dar el compuesto fosforilado (XIII-3). Cuando se usa éster tetrabencilico del ácido pirofosfórico como un reactivo fosforilante, esta etapa se puede llevar a cabo usando un aditivo (por ejemplo, óxido de plata, yoduro de tetra-n-hexilamonio, y similares) en condiciones no acuosas, con preferencia, en un disolvente orgánico tales como tolueno, diclorometano, uno de sus disolventes mixtos, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, bajo enfriamiento con hielo - 50 °C durante aproximadamente 5 - 24 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. Más aún, para esta reacción, se puede hacer reaccionar un reactivo fosforilante general (cloruro de fosforilo y base, fosforamidita y oxidante, y similares) de acuerdo con un método conocido para la síntesis. Por ejemplo, cuando se usan fosforamidita y un oxidante, se hacen reaccionar usando fosforamidita tales como di-t-butildisopropilfosforamidita, y similares en un disolvente halogenado tales como diclorometano, y similares, un disolvente de éter tales como tetrahidrofurano, y similares, un disolvente polar tales como acetonitrilo, y similares o uno de sus disolventes mixtos, bajo enfriamiento con hielo - 50 °C durante aproximadamente 10 min - 5 h. Para esta reacción, se puede añadir un promotor de la reacción tales como 1H-tetrazol, y similares. Para la reacción de oxidación de fósforo después de esta fosforilación se pueden usar peróxido orgánico tales como ácido m-cloroperbenzoico, hidroperóxido de t-butilo, y similares o peróxido inorgánico tales como peróxido de hidrógeno, y similares. La reacción se lleva a cabo bajo enfriamiento con hielo - 50 °C durante aproximadamente 3 min - 1 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto.

45 En la tercera etapa, el compuesto (1-12) de la presente invención se prepara a partir de compuesto fosforilado (XIII-3). Esta etapa se puede llevar a cabo por desprotección general. Específicamente, se pueden usar hidrogenólisis, ácido tales como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, y similares, ácido de Lewis tales como bromuro de trimetilsililo, y similares. Cuando la hidrogenólisis se lleva a cabo para esta reacción, se puede llevar a cabo esta etapa, por ejemplo, en un disolvente de alcohol tales como metanol, y similares usando un catalizador tales como paladio sobre carbón, y similares bajo una atmósfera de hidrógeno. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, temperatura ambiente - 60 °C durante aproximadamente 1 - 24 h. La mezcla de reacción se somete a purificación, y similares de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. Las condiciones de reacción cuando se usa un ácido para esta reacción son, por ejemplo, un disolvente de alcohol tales como etanol, y similares o uno

de sus disolventes mixtos con agua a temperatura ambiente - 100 °C durante aproximadamente 30 min - 12 h. Después de la reacción, la purificación, y similares se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales para dar el producto objeto. Cuando uno de R₃ y R₄ es un átomo de hidrógeno y el otro es alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, se puede usar un método similar para la síntesis.

- 5 13) De los compuestos de la presente invención, también se puede sintetizar un compuesto de la fórmula (I), en donde R es P(=O) (OH)₂ y R₃ y R₄ son alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, usando, en vez de (XIII-1),



- 10 en donde R₃ y R₄ son alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono y X, Y, Z, R₁, R₂ y A son como se definen para cada símbolo en la fórmula (I), como el material de partida, omitiendo la primera etapa del esquema (XIII) y de acuerdo con un método similar.

- 14) Cuando el compuesto de la presente invención tiene un centro asimétrico, el compuesto es, con preferencia, una forma ópticamente activa particular. Una forma ópticamente activa se puede sintetizar por resolución óptica por HPLC o cromatografía líquida supercrítica (SFC) usando una columna quiral del correspondiente racemato. El tiempo de la resolución óptica no está limitado en particular y se puede obtener un compuesto que tiene un centro asimétrico deseado. Como un ejemplo específico del tiempo de la resolución óptica, cuando R en la fórmula (I) es un átomo de hidrógeno, se puede mencionar la resolución óptica del compuesto de la invención propiamente dicha. Cuando se usa un intermediario para la resolución óptica, por ejemplo, la resolución óptica en la etapa del intermediario fenólico (II-7) en el esquema (II), y similares. Las condiciones de resolución óptica son, por ejemplo, fase móvil de hexano y alcohol tales como etanol, y similares adicionadas con una base tales como trietilamina, y similares para HPLC y fase móvil de dióxido de carbono, alcohol tales como etanol, y similares adicionado con una base tales como dietilamina, y similares para cromatografía líquida supercrítica (SFC).

- 20 El compuesto de la presente invención se puede convertir en una sal por adición de ácidos de ser necesario por un tratamiento con un ácido en un disolvente apropiado (agua, alcohol, éter, y similares). Además, el compuesto obtenido de la presente invención se puede convertir en hidrato o solvato por un tratamiento con agua, disolvente con contenido de agua u otro disolvente (por ejemplo, alcohol etc.).

- 25 El compuesto de la presente invención es útil para el tratamiento o la prevención de enfermedades autoinmunes (por ejemplo, artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, encefalomiелitis, lupus eritematoso sistémico, lupus nefritis, síndrome de nefrosis, psoriasis, diabetes mellitus de tipo I, etc.); prevención o supresión de resistencia o rechazo agudo o rechazo crónico en el trasplante de órganos o tejidos (incluyendo trasplante, trasplante heterólogo, por ejemplo, de corazón, riñón, hígado, pulmón, médula ósea, córnea, páncreas, intestino delgado, extremidades, músculos, nervios, médula grasa, duodeno, piel, células de islas pancreáticas, y similares) en mamíferos tales como humano, perro, gato, bovino, caballo, cerdo, mono, y similares; o tratamiento o prevención de enfermedad de injerto versus huésped (GvH) debida a trasplante de médula ósea; y enfermedades alérgicas (por ejemplo, dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma etc.).

- 35 El objeto de administración del compuesto de la presente invención son, por ejemplo, mamíferos tales como humano, perro, gato, bovino, caballo, cerdo, mono, rata, y similares o afines.

- 40 En la presente invención, además, "prevención" implica un acto de administración del compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica con contenido del compuesto a un individuo que no desarrolló una enfermedad, trastorno o síntoma. Además, "tratamiento" implica un acto de administración del compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica con contenido del compuesto a un individuo que ya desarrolló una enfermedad, trastorno o síntoma. Por ello, la administración a un individuo que ya desarrolló una enfermedad, trastorno o síntoma para la prevención de un agravamiento, ataque o recurrencia del síntoma, y similares es una realización del "tratamiento".

- 45 Cuando el compuesto de la presente invención se usa como un medicamento, se puede administrar por vía oral o parenteral en forma de una composición farmacéutica o preparación (preparación oral, inyección, y similares) obtenida mezclando el compuesto de la presente invención con un portador farmacéuticamente aceptable (excipiente, aglutinante, disgregante, corrector, saborizante, emulsificante, diluyente, solubilizante, y similares). La composición farmacéutica se puede formular en una preparación de acuerdo con un método convencional.

- 50 En la presente memoria descriptiva, la vía parenteral incluye inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, infusión por goteo o administración tópica (administración transdérmica, administración transocular, administración transpulmonar-transbronquial, administración transnasal o administración intrarrectal, y similares), y otros.

El contenido del compuesto de la presente invención que se puede combinar con un portador se puede cambiar según el individuo por tratar y una forma de administración particular. Sin embargo, se determina una dosis particular de un paciente particular de acuerdo con los diversos factores que incluyen edad, peso corporal condición de salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, método de administración, tasa de clearance y gravedad de la enfermedad particular durante el tratamiento.

La dosis del compuesto de la presente invención se determina de acuerdo con la edad, el peso corporal, la condición de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, el método de administración, la tasa de clearance y la gravedad de la condición patológica para la que el paciente se somete a tratamientos en ese momento y teniendo en cuenta otros factores. El compuesto de la presente invención está libre de la influencia de la frecuencia cardíaca y se puede usar de modo seguro. Si bien la dosis diaria varía según la condición y el peso corporal del paciente, el tipo de compuesto, vía de administración, y similares, es, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 - 50 mg/paciente/día para la administración parenteral (subcutánea, intravenosa, intramuscular, transdérmica, transocular, transpulmonar o transbronquial, transnasal o intrarrectal) y de aproximadamente 0,01 - 150 mg/paciente/día para la administración oral.

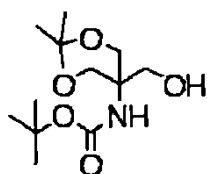
15 Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos, que no se construyen como limitativos.

Ejemplo de referencia 1

Éster t-butílico de ácido (5-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbámico

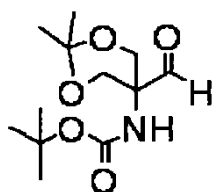
20 (1-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (5-hidroximetil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbámico (compuesto del Ejemplo de referencia 1-1)



25 Clorhidrato de tris(hidroximetil)aminometano (2 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml), se añadieron 2,2-dimetoxipropano (7,8 ml) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (229 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A la solución mixta se añadieron trietilamina (9,5 ml), metanol (20 ml) y di-t-butil-dicarbonato (4,17 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (3,11 g) en forma de un sólido incoloro.

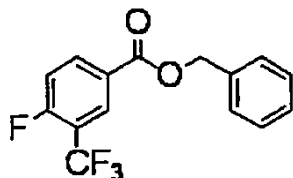
30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,44 (3H, s), 1,46 (12H, s), 3,73 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,80 (2H, d, J = 11,6 Hz), 3,84 (2H, d, J = 11,6 Hz), 4,20 (1H, brs), 5,32 (1H, brs).

(1-2) Síntesis de éster t-butílico de ácido (5-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbámico (compuesto del Ejemplo de referencia 1-2)



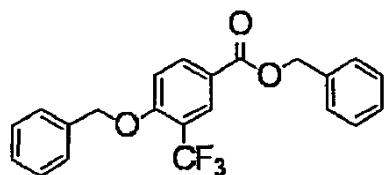
35 El compuesto del Ejemplo de referencia 1-1 (2,96 g) se disolvió en dimetilsulfóxido (50 ml), se añadieron trietilamina (11 ml) y complejo de trióxido de azufre-piridina (5,4 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (2,4 g) en forma de un polvo incoloro.

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,46 (15H, s), 3,96 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,07 (2H, d, J = 11,7 Hz), 5,54 (1H, brs), 9,64 (1H, s).

Ejemplo de referencia 2**Éster t-butilico de ácido {5-[2-(4-hidroxi-3-trifluorometilfenil)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbámico****(2-1) Síntesis de éster bencílico del ácido 4-fluoro-3-trifluorometilbenzoico (compuesto del Ejemplo de referencia 2-1)**

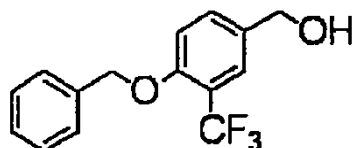
5
 10
 Ácido 4-fluoro-3-trifluorometilbenzoico (100 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (400 ml), se añadieron carbonato de potasio (199 g) y bromuro de bencilo (84,0 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 20 min y luego a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (144 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5,38 (2H, s), 7,27 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,35-7,46 (5H, m), 8,27 (1H, m), 8,35 (1H, dd, J = 6,8, 1,8 Hz).

(2-2) Síntesis de éster bencílico del ácido 4-benciloxi-3-trifluorometilbenzoico (compuesto del Ejemplo de referencia 2-2)

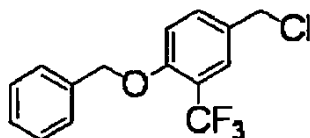
15
 20
 Alcohol bencílico (52,0 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (300 ml), se añadió hidruro de sodio (60%, 20,2 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 50 min. Una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 2-1 (144 g) en N,N-dimetilformamida (400 ml) se añadió y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (198 g, mezcla con aceite mineral contenida en hidruro de sodio) en forma de un sólido amarillo pálido.

25
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5,26 (2H, s), 5,35 (2H, s), 7,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,31-7,45 (10H, m), 8,18 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(2-3) Síntesis de alcohol 4-benciloxi-3-trifluorometilbencílico (compuesto del Ejemplo de referencia 2-3)

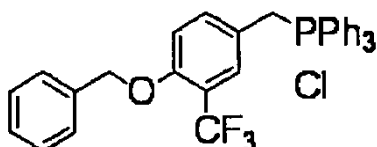
30
 35
 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-2 (198 g) se disolvió en tetrahidrofurano (1000 ml), se añadió borhidruro de litio (15,7 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar una vez, se añadió borhidruro de litio (4,0 g) se añadió y la mezcla luego se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se añadió agua (500 ml) para neutralizar la reacción. La mezcla de reacción se añadió al agua y se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Aceite mineral y alcohol bencílico (impurezas) se removieron de la mezcla obtenida calentando en una bomba de vacío a presión reducida a 135 °C. Hexano se añadió al residuo obtenido y el sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el producto objeto (99,2 g) en forma de un polvo blanco.

40
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,62 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,66 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,20 (2H, s), 7,02 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,30-7,33 (1H, m), 7,38 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,44 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(2-4) Síntesis de cloruro de 4-benciloxi-3-trifluorometilbencilo (compuesto del Ejemplo de referencia 2-4)

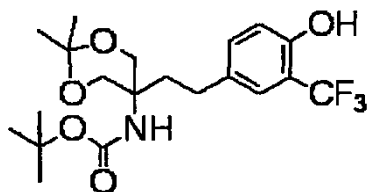
El compuesto del Ejemplo de referencia 2-3 (99,2 g) se disolvió en cloruro de metileno (900 ml), trifenilfosfina (102 g) y N-clorosuccinimida (49,3 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 40 min y luego a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter (500 ml) se añadió y el primer óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 4:1) para dar el producto objeto (99,5 g) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 4,56 (2H, s), 5,20 (2H, s), 7,01 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,31-7,34 (1H, m), 7,39 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,43 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8.6, 2,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(2-5) Síntesis de (4-benciloxi-3-trifluorometilbencil)trifenilfosfoniochloride (compuesto del Ejemplo de referencia 2-5)

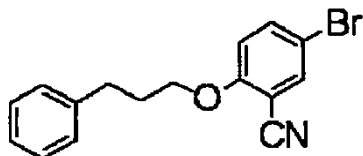
El compuesto (99,0 g) obtenido del compuesto del Ejemplo de referencia 2-4 se disolvió en tolueno (450 ml), se añadió trifenilfosfina (90,7 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 h. Después de enfriar, el polvo en la mezcla de reacción se recolectó por filtración y la mezcla se lavó con éter para dar el compuesto objeto (132 g) en forma de un polvo blanco. El licor madre se concentró, el tolueno (200 ml) se añadió y la operación antes mencionada se repitió para dar el compuesto objeto (31,0 g). El licor madre luego se trató de la misma manera para dar el compuesto objeto (12,3 g). El rendimiento total era de 176 g.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.17 (2H, d, J = 15,1 Hz), 5,23 (2H, s), 7,02-7,04 (1H, m), 7,26-7,30 (2H, m), 7,31-7,37 (1H, m), 7,38-7,42 (4H, m), 7,65-7,70 (6H, m), 7,72-7,78 (6H, m), 7,90-7,94 (3H, m).

(2-6) Síntesis de éster t-butílico de ácido {5-[2-(4-hidroxi-3-trifluorometilfenil)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbámico (compuesto del Ejemplo de referencia 2-6)

El compuesto del Ejemplo de referencia 2-5 (70,3 g) se disolvió en tetrahidrofurano (500 ml), se añadió t-butóxido de potasio (13,0 g) y la mezcla se agitó durante 1 h. Una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 1-2 (15,0 g) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió gota a gota a la solución mixta bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para dar éster t-butílico de ácido {5-[2-(4-benciloxi-3-trifluorometilfenil)vinil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbámico en forma de un aceite amarillo pálido (31,0 g). La relación isomérica geométrica del compuesto obtenido era (E:Z = 1:6). Este aceite amarillo pálido se disolvió en acetato de etilo (200 ml), se añadió paladio sobre carbón al 10% (3,00 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 7 h. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, la solución se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el producto objeto (22,3 g) en forma de un polvo incoloro.

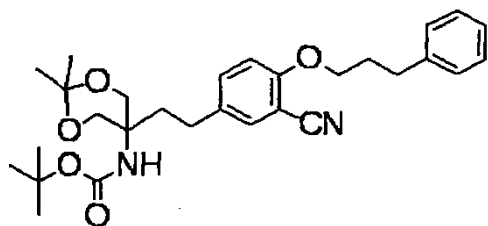
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,91-1,98 (2H, m), 2,50-2,56 (2H, m), 3,69 (2H, d, J = 11,6 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,6 Hz), 5,02 (1H, brs), 5,52 (1H, brs), 6,86 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,2, 1,7 Hz), 7,29 (1H, d, J = 1,7 Hz).

Ejemplo 1**Clorhidrato de 2-amino-2-{2-[3-ciano-4-(3-fenilpropoxi)fenil]etil}propano-1,3-diol****(1-1) Síntesis de 5-bromo-2-(3-fenilpropoxi)benzonitrilo (compuesto 1-1)**

5 3-Fenilpropanol (2,17 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (32 ml) y se añadió hidruro de sodio (60%, 0,638 g) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (1,60 g) se añadió y la mezcla luego se agitó a 40-50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto

10 (2,30 g) en forma de un aceite incoloro.

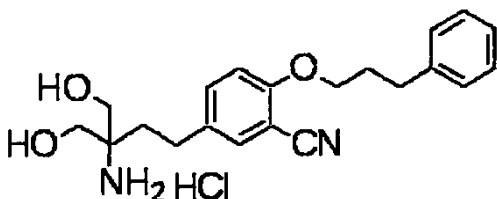
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,13-2,20 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,03 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,19-7,22 (3H, m), 7,27-7,30 (2H, m), 7,57 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,4 Hz).

(1-2) Síntesis de éster t-butílico de ácido (5-{2-[3-ciano-4-(3-fenilpropoxi)fenil]etil}-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbámico (compuesto 1-2)

15 El compuesto 1-1 (0,720 g), éster t-butílico de ácido (5-etinil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbámico (0,634 g) sintetizado de acuerdo con el método conocido (por ejemplo, Tetrahedron vol. 57 (2001) páginas 6531-6538), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,050 g), dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) (0,009 g) y carbonato de cesio (0,855 g) se agitaron en acetonitrilo (8,7 ml) a 70 °C durante 7 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar éster t-butílico de ácido (5-{2-[3-ciano-4-(3-fenilpropoxi)fenil]etil}-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbámico en forma de un sólido marrón pálido. Este sólido se disolvió en acetato de etilo (5 ml), se añadió paladio sobre carbón al 10%

20 (con contenido de agua de aproximadamente el 50%, 0,044 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto objeto (0,408 g) en forma de un aceite marrón.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,42 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,92-1,96 (2H, m), 2,12-2,18 (2H, m), 2,49-2,53 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,68 (2H, d, J = 11,2 Hz), 3,86 (2H, d, J = 11,2 Hz), 4,01 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,97 (1H, s), 6,80 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,17-7,22 (3H, m), 7,25-7,31 (3H, m), 7,35 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(1-3) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-{2-[3-ciano-4-(3-fenilpropoxi)fenil]etil}propano-1,3-diol (compuesto 1-3)

35 El compuesto 1-2 (0,408 g) se disolvió en un disolvente mixto de etanol (3 ml) y tetrahidrofurano (2 ml), se añadió ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,028 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. A la mezcla de reacción se añadió hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un acetal desprotegido de compuesto del compuesto 1-2 en forma de un aceite. Al aceite obtenido, se añadió dioxano con contenido de cloruro

de hidrógeno (4 mol/l, 2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (0,104 g) en forma de un polvo blanco.

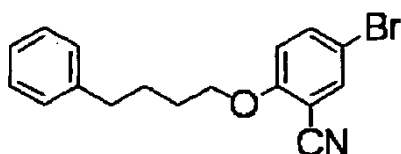
MS (ESI) m/z: 355 [M+H]

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,74-1,78 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,54-2,61 (2H, m), 2,76 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,51 (4H, d, J = 4,8 Hz), 4,09 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,37 (2H, t, J = 4,8 Hz), 7,15-7,22 (4H, m), 7,27-7,30 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (1H, s), 7,85 (3H, brs).

Ejemplo 2

Clorhidrato de 2-amino-2-{2-[3-ciano-4-(4-fenilbutoxi)fenil]etil}propano-1,3-diol

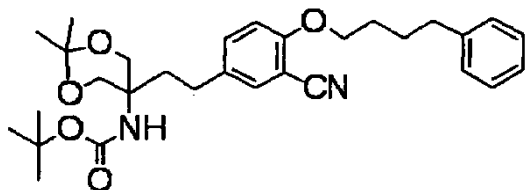
(2-1) Síntesis de 5-bromo-2-(4-fenilbutoxi)benzonitrilo (compuesto 2-1)



15 4-Fenilbutanol (0,834 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml) y se añadió hidruro de sodio (60%, 0,638 g). Después de agitar durante 30 min, se añadió 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (0,640 g) y la mezcla luego se agitó a 40-50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (1,04 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) δ (ppm): 1,81-1,89 (4H, m), 2,70 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,80 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,16-7,20 (3H, m), 7,26-7,30 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,4 Hz).

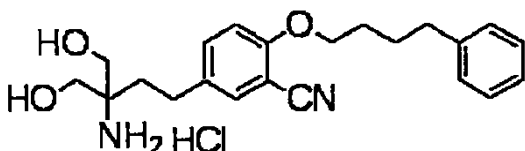
(2-2) Síntesis de éster t-butílico de ácido (5-{2-[3-ciano-4-(4-fenilbutoxi)fenil]etil}-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbámico (compuesto 2-2)



25 El compuesto 2-1 (0,544 g), éster t-butílico de ácido (5-etinil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbámico (0,459 g), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (0,36 g), dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) (0,007 g) y carbonato de cesio (0,538 g) se agitaron en acetonitrilo (8,3 ml) a 70-80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar éster t-butílico de ácido (5-{2-[3-ciano-4-(4-fenilbutoxi)fenil]etil}-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbámico en forma de un aceite amarillo. Este aceite se disolvió en acetato de etilo (6 ml), paladio sobre carbón al 10% (con contenido de agua de aproximadamente el 50%, 0,080 g) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3,5 h. La solución se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto objeto (0,519 g) en forma de un polvo amarillo pálido.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) δ (ppm): 1,42 (3H, s), 1,43 (3H, s), 1,46 (9H, s), 1,84-1,86 (4H, m), 1,91-1,96 (2H, m), 2,48-2,53 (2H, m), 2,69 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,67 (2H, d, J = 11,6 Hz), 3,86 (2H, d, J = 11,6 Hz), 4,03 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,97 (1H, s), 6,82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,15-7,21 (3H, m), 7,26-7,29 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(2-3) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-{2-[3-ciano-4-(4-fenilbutoxi)fenil]etil}propano-1,3-diol (compuesto 2-3)



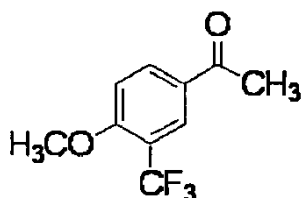
El compuesto 2-2 (0,519 g) se disolvió en un disolvente mixto de etanol (5 ml) y tetrahidrofurano (4 ml), el ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,035 g) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h y luego a 50-60 °C durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un acetal desprotegido de compuesto de compuesto 2-2 en forma de un aceite. Al aceite obtenido, se añadió dioxano con contenido de cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. El precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (0,164 g) en forma de un polvo negro amarillado. MS (ESI) m/z: 369 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,73-1,78 (6H, m), 2,54-2,59 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,51 (4H, d, J = 5,2 Hz), 4,10-4,14 (2H, m), 5,36 (2H, t, J = 5,2 Hz), 7,15-7,22 (4H, m), 7,27 (1H, m), 7,28 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,82 (3H, brs).

Ejemplo 3

Clorhidrato de 2-amino-2-{2-[4-(4-ciclohexilbutoxi)-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol

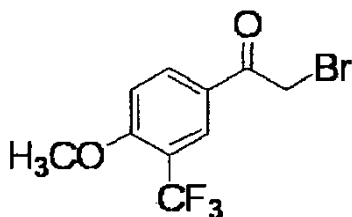
15 (3-1) Síntesis de 4'-metoxi-3'-trifluorometilacetofenona (compuesto 3-1)



A una solución de 4'-fluoro-3'-trifluorometilacetofenona (25,0 g) en N,N-dimetilformamida (70 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo metóxido de sodio (7,21 g) y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (24,3 g) en forma de un sólido marrón.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,59 (3H, s), 3,99 (3H, s), 7,06 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 2,1, 8,7 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,1 Hz).

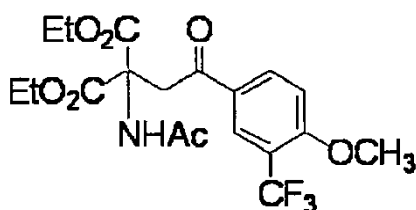
(3-2) Síntesis de bromuro de 4'-metoxi-3'-trifluorometilfenacilo (compuesto 3-2)



A una solución del compuesto 3-1 (24,3 g) en ácido acético (120 ml) se añadió tribromuro de piridinio (90%, 39,6 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, cloruro de amonio saturado y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (34,2 g) en forma de un sólido marrón.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 4,01 (3H, s), 4,39 (2H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 2,2, 8,7 Hz), 8,23 (1H, d, J = 1,9 Hz).

(3-3) Síntesis de éster dietílico de ácido 2-acetamida-2-[2-(4-metoxi-3-trifluorometilfenil)-2-oxoetil]malónico (compuesto 3-3)

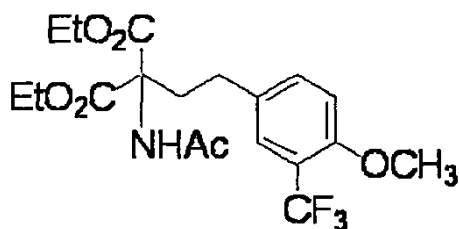


35

A una solución de 2-acetamidomalonato de dietilo (20,1 g) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo hidruro de sodio (60%, 4,07 g) en dos porciones y la mezcla se agitó durante 30 min. Una solución del compuesto 3-2 (33,0 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió a esta solución y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto objeto (31,8 g) en forma de un aceite marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,25 (6H, t, J = 7,1 Hz), 1,97 (3H, s), 3,98 (3H, s), 4,22 (2H, s), 4,27 (4H, dq, J = 2,4, 7,1 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,09 (1H, brs), 8,13 (1H, dd, J = 2,2, 8,7 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,0 Hz).

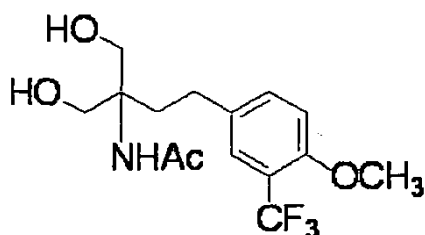
10 **(3-4) Síntesis de éster dietílico de ácido 2-acetamida-2-[2-(4-metoxi-3-trifluorometilfenil)etil]malónico (compuesto 3-4)**



A una solución del compuesto 3-3 (31,5 g) en ácido trifluoroacético (230 ml) se añadió trietilsilano (116 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 13 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa de hidróxido de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título y una mezcla del material de partida en forma de un aceite amarillo. A una solución de este aceite en ácido trifluoroacético (230 ml) se añadió trietilsilano (116 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa de hidróxido de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico se añadió al residuo obtenido y el sólido precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (7,91 g) en forma de un polvo blanco. El licor madre se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto objeto (4,29 g). El rendimiento combinado era de 12,2 g.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,25 (6H, t, J = 7,2 Hz), 2,02 (3H, s), 2,44-2,48 (2H, m), 2,62-2,68 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,15-4,27 (4H, m), 6,78 (1H, brs), 6,90 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 2,0, 8,4 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,0 Hz).

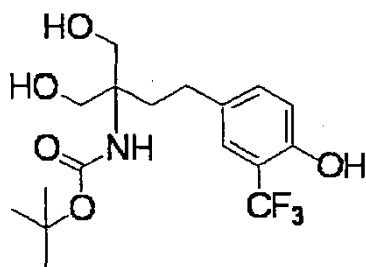
25 **(3-5) Síntesis de N-[1,1-bis(hidroximetil)-3-(4-metoxi-3-trifluorometilfenil)propil]acetamida (compuesto 3-5)**



A una solución del compuesto 3-4 (12,2 g) en etanol (200 ml) y agua (40 ml) se añadió cloruro de calcio (6,46 g) y se disolvió. A esta mezcla se añadió bajo enfriamiento con hielo borhidruro de sodio (4,40 g) en dos porciones y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 3 h y luego a temperatura ambiente durante 20 h. A la mezcla de reacción se añadió bajo enfriamiento con hielo ácido clorhídrico 1 M (300 ml), la mezcla se concentró a presión reducida y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (9,88 g) en forma de espumas blancas.

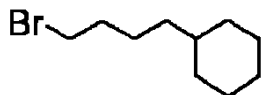
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,92-1,96 (2H, m), 2,02 (3H, s), 2,60-2,64 (2H, m), 3,57 (2H, brs), 3,64 (2H, brd, J = 11,6 Hz), 3,85 (2H, brd, J = 11,6 Hz), 3,87 (3H, s), 5,94 (1H, brs), 6,92 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 1,9, 8,5 Hz), 7,37 (1H, d, J = 1,9 Hz).

40

(3-6) Síntesis de éster t-butílico de ácido [3-(4-hidroxi-3-trifluorometilfenil)-1,1-bis(hidroxi)metil]propil]carbámico (compuesto 3-6)

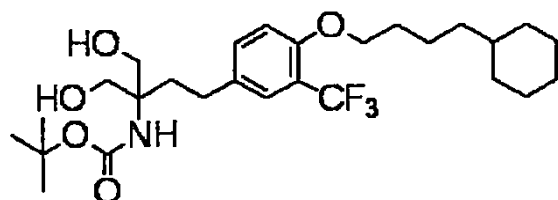
5 A una solución del compuesto 3-5 (9,70 g) en cloruro de metileno (90 ml) se añadió gota a gota solución 1 M de cloruro de metileno (116 ml) de tribromuro de boro a -70 °C. La mezcla se calentó hasta 0 °C con agitación durante 1 h y luego se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió gradualmente bajo enfriamiento con hielo metanol (200 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en etanol (50 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (50 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, a una solución del residuo obtenido y N,N-diisopropiletilamina (12,6 ml) en metanol (80 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo di-t-butildicarbonato (6,94 g) y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (500 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto objeto (2,15 g) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,46 (9H, s), 1,84-1,89 (2H, m), 2,57-2,61 (2H, m), 3,26 (2H, brs), 3,66 (2H, dd, J = 5, 9, 11,4 Hz), 3,87 (2H, dd, J = 5,2, 11,4 Hz), 5,04 (1H, brs), 5,58 (1H, brs), 6,87 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 7,30 (1H, d, J = 1,8 Hz).

(3-7) Síntesis de 4-bromobutilciclohexano (compuesto 3-7)

4-Ciclohexil-1-butanol (5,00 g) se disolvió en cloruro de metileno (100 ml), trifenilfosfina (9,15 g) y N-bromosuccinimida (6,21 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (6,30 g) en forma de un aceite incoloro.

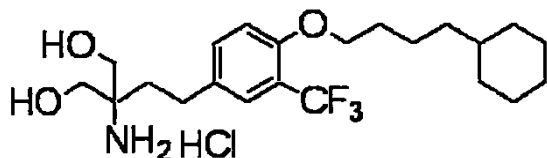
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0,80-0,96 (2H, m), 1,10-1,35 (6H, m), 1,38-1,49 (2H, m), 1,60-1,77 (5H, m), 1,82-1,92 (2H, quint, J = 7,0 Hz), 3,41 (2H, t, J = 7,0 Hz).

(3-8) Síntesis de éster t-butílico de ácido {3-[4-(4-ciclohexilbutoxi)-3-trifluorometilfenil]-1,1-bis(hidroxi)metil]propil]carbámico (compuesto 3-8)

35 El compuesto 3-6 (360 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (262 mg) y el compuesto 3-7 (250 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (520 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,81-0,94 (2H, m), 1,10-1,50 (6H, m), 1,40-1,50 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,61-1,82 (7H, m), 1,83-1,89 (2H, m), 2,57-2,62 (2H, m), 3,24 (2H, brs), 3,62-3,68 (2H, m), 3,85-3,90 (2H, m), 4,00 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 5,02 (1H, brs), 6,89 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,25-7,29 (1H, m), 7,36 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

5 **(3-9) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-{2-[4-(4-ciclohexilbutoxi)-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol (compuesto 3-9)**



El compuesto 3-8 (520 mg) se disolvió en cloruro de metileno (5 ml), dioxano con contenido de cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 5 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (410 mg) en forma de un polvo blanco.

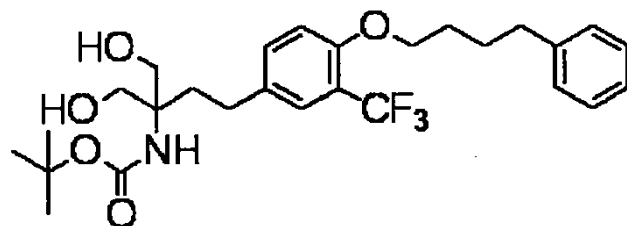
10 MS (ESI) m/z: 418 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 0,88-0,99 (2H, m), 1,15-1,31 (6H, m), 1,46-1,55 (2H, m), 1,60-1,81 (7H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,63-2,69 (2H, m), 3,69 (4H, s), 4,04 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,39-7,45 (2H, m).

Ejemplo 4

Clorhidrato de 2-amino-2-{2-[4-(4-fenilbutoxi)-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol

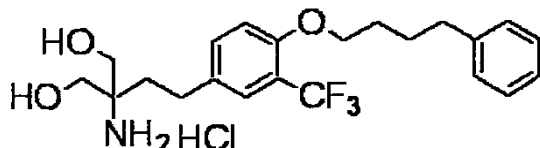
15 **(4-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido {1,1-bis(hidroximetil)-3-[4-(4-fenilbutoxi)-3-trifluorometilfenil]propil}carbámico (compuesto 4-1)**



20 El compuesto 3-6 (350 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (255 mg) y bromuro de 4-fenilbutilo (235 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (490 mg) en forma de un aceite incoloro.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,45 (9H, s), 1,81-1,90 (6H, m), 2,57-2,62 (2H, m), 2,64-2,70 (2H, m), 3,24 (2H, brs), 3,63-3,68 (2H, m), 3,84-3,90 (2H, m), 4,00 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 5,02 (1H, brs), 6,87 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,15-7,19 (3H, m), 7,24-7,31 (3H, m), 7,36 (1H, brs).

(4-2) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-12-[4-(4-fenilbutoxi)-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol (compuesto 4-2)



30 El compuesto 4-1 (490 mg) se disolvió en cloruro de metileno (7 ml), dioxano con contenido de cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 5 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (370 mg) en forma de un polvo blanco.

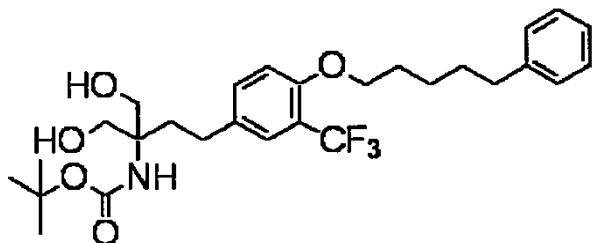
MS (ESI) m/z: 412 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,79-1,84 (4H, m), 1,90-1,95 (2H, m), 2,64-2,72 (4H, m), 3,69 (4H, s), 4,06 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,12-7,21 (3H, m), 7,22-7,29 (2H, m), 7,40 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,45 (1H, brs).

35

Ejemplo 5**Clorhidrato de 2-amino-2-{2-[4-(5-fenilpentiloxi)-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol**

(5-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido {1,1-bis(hidroximetil)-3-[4-(5-fenilpentiloxi)-3-trifluorometilfenil]propil}carbámico (compuesto 5-1)



5

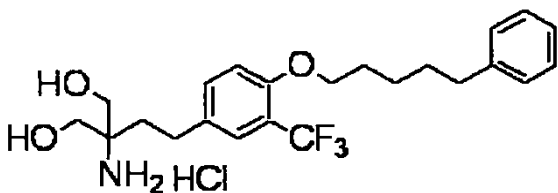
El compuesto 3-6 (380 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (277 mg) y bromuro de 5-fenilpentilo (281 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (560 mg) en forma de un aceite incoloro.

10

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,45 (9H, s), 1,45-1,59 (2H, m), 1,60-1,72 (2H, m), 1,79-1,91 (4H, m), 2,57-2,68 (4H, m), 3,25 (2H, brs), 3,63-3,68 (2H, m), 3,84-3,90 (2H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,4 Hz), 5,02 (1H, brs), 6,88 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,15-7,19 (3H, m), 7,24-7,31 (3H, m), 7,36 (1H, brs).

(5-2) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-{2-[4-(5-fenilpentiloxi)-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol (compuesto 5-2)

15



El compuesto 5-1 (560 mg) se disolvió en cloruro de metileno (5 ml), dioxano con contenido de cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 5 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (410 mg) en forma de un polvo blanco.

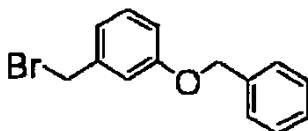
20

MS (ESI) m/z: 426 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,48-1,60 (2H, m), 1,64-1,75 (2H, m), 1,78-1,88 (2H, m), 1,92-1,96 (2H, m), 2,60-2,71 (4H, m), 3,68 (4H, s), 4,04 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,12-7,20 (3H, m), 7,22-7,27 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,45 (1H, d, J = 1,7 Hz).

Ejemplo 6**Clorhidrato de 2-amino-2-{2-[4-(3-benciloxibenciloxi)-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol**

(6-1) Síntesis de bromuro de 3-benciloxibencilo (compuesto 6-1)

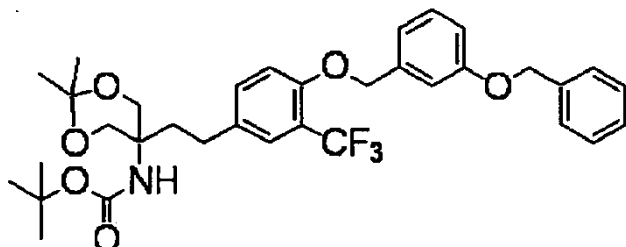


30

Alcohol 3-benciloxibencilo (5,00 g) se disolvió en cloruro de metileno (70 ml), trifenilfosfina (6,52 g) y N-bromosuccinimida (4,43 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) para dar el producto objeto (5,75 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 4,46 (2H, s), 5,07 (2H, s), 6,89-6.93 (1H, m), 6,98-7,03 (2H, m), 7,22-7,28 (1H, m), 7,32-7,38 (5H, m).

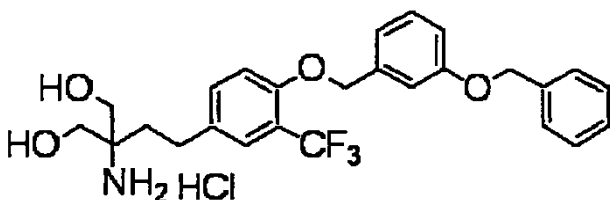
(6-2) Síntesis de éster t-butílico de ácido (5-{2-[4-(3-benciloxibenciloxi)-3-trifluorometilfenil]etil}-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbámico (compuesto 6-2)



5 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (510 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 6-1 (396 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (810 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,42 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,92-1,98 (2H, m), 2,51-2,57 (2H, m), 3,69 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,98 (1H, brs), 5,07 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,91 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,05 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,09 (1H, s), 7,24-7,48 (8H, m).

(6-3) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-{2-[4-(3-benciloxibenciloxi)-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol (compuesto 6-3)



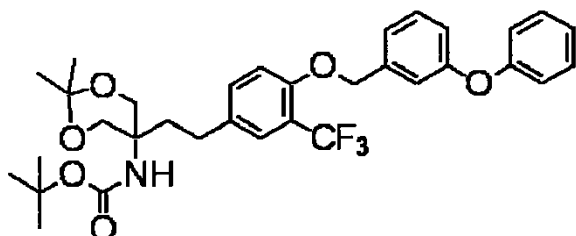
15 El compuesto 6-2 (810 mg) se disolvió en etanol (15 ml), el ácido clorhídrico concentrado (2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (620 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 476 [M+H]

20 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,88-1,93 (2H, m), 2,63-2,68 (2H, m), 3,67 (4H, s), 5,08 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,93 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,09 (1H, brs), 7,12 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,25-7,44 (7H, m), 7,49 (1H, d, 1,9 Hz).

Ejemplo 7

Clorhidrato de 2-amino-2-{2-[4-(3-fenoxibenciloxi)-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol

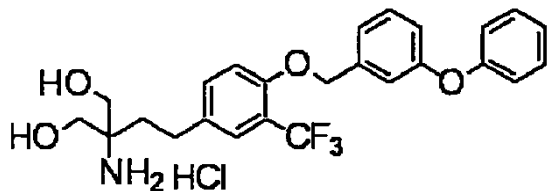
(7-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (2,2-dimetil-5-{2-[4-(3-fenoxibenciloxi)-3-trifluorometilfenil]etil}-1,3-dioxan-5-il)carbámico (compuesto 7-1)



30 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y cloruro de 3-fenoxibencilo (0,271 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (850 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,42 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,51-2,56 (2H, m), 3,69 (2H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,89 (2H, d, $J = 11,6$ Hz), 4,98 (1H, brs), 5,11 (2H, s), 6,89-7,18 (8H, s), 7,24-7,40 (4H, m).

(7-2) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-{2-[4-(3-fenoxibenciloxi)-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol (compuesto 7-2)



El compuesto 7-1 (850 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (603 mg) en forma de un polvo blanco.

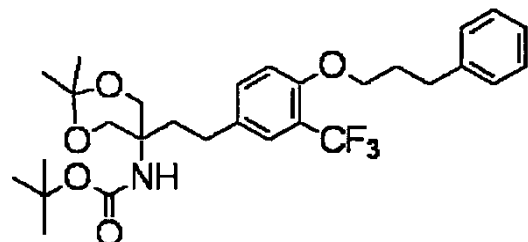
MS (ESI) m/z : 462 [M+H]

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,89-1,94 (2H, m), 2,63-2,69 (2H, m), 3,68 (4H, s), 5,18 (2H, s), 6,90-6,99 (3H, m), 7,06-7,20 (4H, m), 7,31-7,38 (3H, m), 7,41 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

Ejemplo 8

Clorhidrato de 2-amino-2-{2-[4-(3-fenilpropoxi)-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol

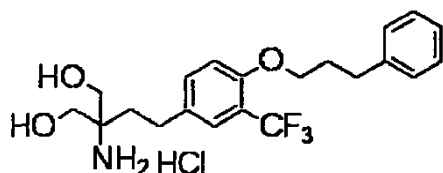
15 **(8-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (2,2-dimetil-5-{2-[4-(3-fenilpropoxi)-3-trifluorometilfenil]etil}-1,3-dioxan-5-il)carbámico (compuesto 8-1)**



20 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (540 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (533 mg) y bromuro de 3-fenilpropilo (0,235 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (740 mg) en forma de un aceite incoloro.

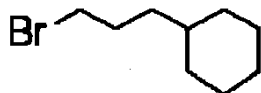
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,09-2,15 (2H, m), 2,51-2,56 (2H, m), 2,83 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,69 (2H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,89 (2H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,99 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 4,98 (1H, brs), 6,83 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,18-7,22 (3H, m), 7,24-7,31 (3H, m), 7,37 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

25 **(8-2) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-{2-[4-(3-fenilpropoxi)-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol (compuesto 8-2)**



30 El compuesto 8-1 (740 mg) se disolvió en etanol (20 ml), el ácido clorhídrico concentrado (3 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (540 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z : 398 [M+H]

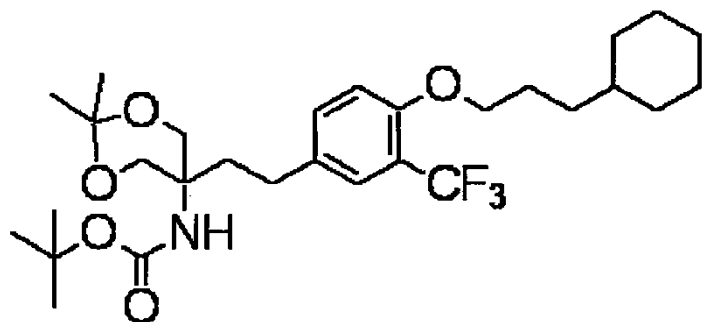
$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,90-1,95 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,63-2,68 (2H, m), 2,81 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,68 (4H, s), 4,01 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,12-7,28 (5H, m), 7,40 (1H, dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 1,6$ Hz).

Ejemplo 9**Clorhidrato de 2-amino-2-{2-[4-(3-ciclohexilpropoxi)-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol****(9-1) Síntesis de 3-bromopropilciclohexano (compuesto 9-1)**

- 5 3-Ciclohexil-1-propanol (5,00 g) se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), trifenilfosfina (10,2 g) y N-bromosuccinimida (6,90 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por
- 10 cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (7,17 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,81-0,96 (2H, m), 1,10-1,45 (6H, m), 1,60-1,78 (5H, m), 1,82-1,92 (2H, quint, $J = 7,0$ Hz), 3,39 (2H, t, $J = 7,0$ Hz).

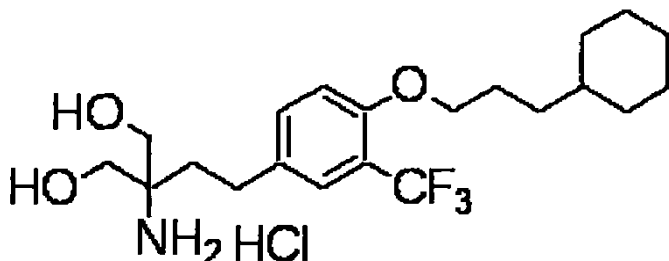
- 15 **(9-2) Síntesis de éster t-butílico de ácido (5-{2-[4-(3-ciclohexilpropil)-3-trifluorometilfenil]etil}-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbámico (compuesto 9-2)**



- 20 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (493 mg) y el compuesto 9-1 (293 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (740 mg) en forma de un aceite incoloro.

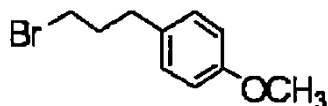
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,81-0,95 (2H, m), 1,10-1,39 (7H, m), 1,42 (3H, s), 1,44 (3H, m), 1,47 (9H, s), 1,61-1,84 (6H, m), 1,91-1,98 (2H, m), 2,51-2,57 (2H, m), 3,68 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,87 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,98 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,98 (1H, brs), 6,87 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,25-7,28 (1H, m), 7,34 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

- 25 **(9-3) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-{2-[4-(3-ciclohexilpropoxi)-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol (compuesto 9-3)**



- 30 El compuesto 9-2 (760 mg) se disolvió en etanol (15 ml), el ácido clorhídrico concentrado (3 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (525 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 404 [M+H]

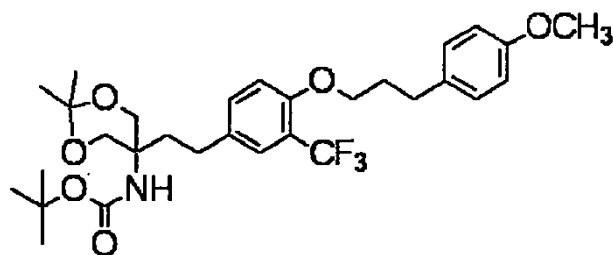
$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 0,88-0,98 (2H, m), 1,15-1,33 (4H, m), 1,34-1,41 (2H, m), 1,61-1,83 (7H, m), 1,89-1,96 (2H, m), 2,63-2,68 (2H, m), 3,68 (4H, s), 4,03 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J = 8,4, 1,7$ Hz), 7,45 (1H, d, $J = 1,7$ Hz).

Ejemplo 10**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-metoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(10-1) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-4-metoxibenceno (compuesto 10-1)**

- 5 3-(4-Metoxifenil)-1-propanol (5,00 g) se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), trifenilfosfina (8,86 g) y N-bromosuccinimida (5,94 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por
- 10 cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:1 - 3:1) para dar el producto objeto (990 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,14 (2H, quint, J = 6,5 Hz), 2,72 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,38 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,78 (3H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz).

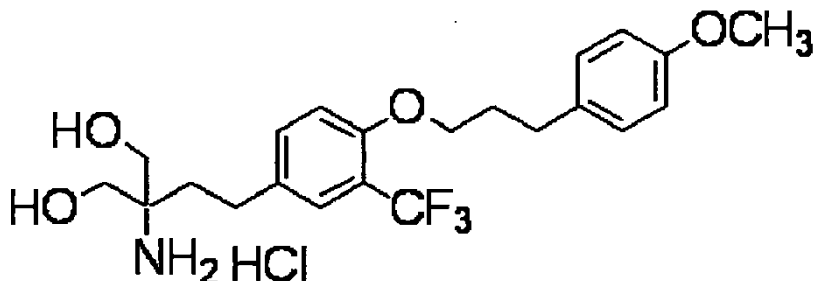
- 15 **(10-2) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(4-metoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 10-2)**



- 20 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (493 mg) y el compuesto 10-1 (327 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (730 mg) en forma de un aceite marrón.

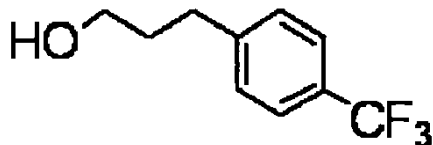
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,42 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,51-2,64 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,69 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,78 (3H, s), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,97 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,98 (1H, brs), 6,81-6,85 (3H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24-7,26 (1H, m), 7,36 (1H, d, J = 1,8 Hz).

- 25 **(10-3) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-metoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 10-3)**

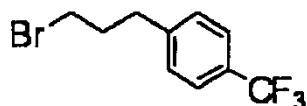


- 30 El compuesto 10-2 (730 mg) se disolvió en etanol (20 ml), el ácido clorhídrico concentrado (2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (550 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 428 [M+H]

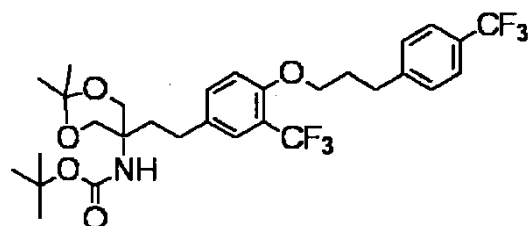
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,73-1,80 (2H, m), 1,91-2,02 (2H, m), 2,57-2,63 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,50 (4H, brs), 3,71 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 5,8 Hz), 5,34 (2H, brs), 6,84 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (1H, brs), 7,68 (3H, brs).

Ejemplo 11**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}etil)propano-1,3-diol****(11-1) Síntesis de 3-(4-trifluorometilfenil)-1-propanol (compuesto 11-1)**

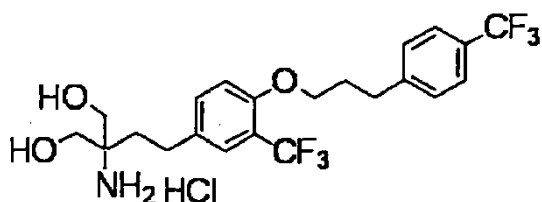
- 5 Ácido 4-trifluorometilcinnámico (10,0 g) se disolvió en metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (50 ml), el paladio sobre carbón al 10% (5,00 g) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 10 h. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, la solución se filtró y el filtrado se concentró para dar un polvo incoloro (10,5 g). El polvo incoloro se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y se añadió una solución de tetrahidrofurano-borano • tetrahidrofurano (1 mol/l, 59,5 ml) gota a gota a la mezcla bajo enfriamiento con hielo y la
- 10 mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla de reacción se añadió agua, 1 mol/l de solución acuosa de ácido clorhídrico se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (9,53 g) en forma de un aceite incoloro.
- 15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,54 (1H, brs), 1,87-1,94 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,68 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,0 Hz).

(11-2) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-4-trifluorometilbenceno (compuesto 11-2)

- 20 El compuesto 11-1 (9,53 g) se disolvió en cloruro de metileno (100 ml), trifenilfosfina (13,3 g) y N-bromosuccinimida (8,97 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (200 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (10,1 g) en forma de un aceite incoloro.
- 25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,18 (2H, quint, J = 7,4 Hz), 2,85 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,39 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,0 Hz).

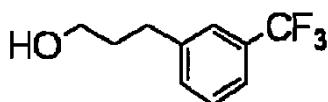
(11-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 11-3)

- 30 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (493 mg) y el compuesto 11-2 (382 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (800 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.
- 35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,42 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,99 (2H, m), 2,10-2,18 (2H, m), 2,51-2,57 (2H, m), 2,90 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,69 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,98 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,98 (1H, brs), 6,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,25-7,32 (3H, m), 7,38 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,1 Hz).

(11-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil)etil)propano-1,3-diol (compuesto 11-4)

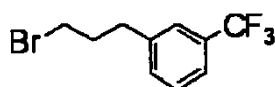
5 El compuesto 11-3 (800 mg) se disolvió en etanol (20 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (592 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 466 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,73-1,79 (2H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 2,58-2,64 (2H, m), 2,84 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,52 (4H, d, J = 4,6 Hz), 4,06 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,36 (2H, t, J = 4,8 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,42-7,48 (4H, m), 7,65 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,78 (3H, brs).

10 Ejemplo 12**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{3-trifluorometil-4-[3-(3-trifluorometilfenil)propoxi]fenil)etil)propano-1,3-diol****(12-1) Síntesis de 3-(3-trifluorometilfenil)-1-propanol (compuesto 12-1)**

15 Ácido 3-trifluorometilcinnámico (10,0 g) se disolvió en metanol (50 ml) y tetrahydrofurano (30 ml), el paladio sobre carbón al 10% (5,00 g) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 11 h. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, la solución se filtró y el filtrado se concentró para dar un polvo blanco (10,4 g). El polvo blanco se disolvió en tetrahydrofurano (100 ml) y una solución de tetrahydrofurano-borano tetrahydrofurano (1 mol/l, 60,2 ml) se añadió gota a gota a la mezcla bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla de
20 reacción se añadió agua, 1 mol/l de solución acuosa de ácido clorhídrico se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (9,00 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

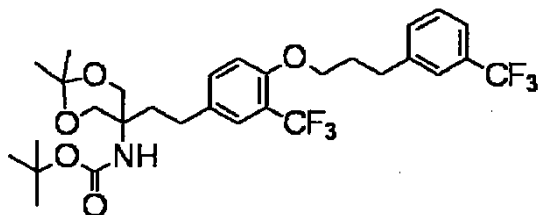
25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,56 (1H, brs), 1,87-1,95 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,69 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,38-7,48 (4H, m).

(12-2) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-3-trifluorometilbenceno (compuesto 12-2)

30 El compuesto 12-1 (9,00 g) se disolvió en cloruro de metileno (80 ml), trifenilfosfina (12,8 g) y N-bromosuccinimida (8,63 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (200 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (8,59 g) en forma de un aceite incoloro.

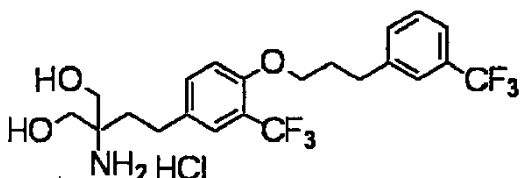
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,17-2,23 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,40 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,38-7,49 (4H, m).

35

(12-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{3-trifluorometil-4-[3-(3-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 12-3)

5 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (493 mg) y el compuesto 12-2 (382 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (810 mg) en forma de un sólido blanco.

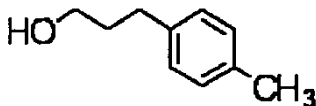
10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 1,99-2,15 (2H, m), 2,51-2,57 (2H, m), 2,90 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,69 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,99 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,98 (1H, brs), 6,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,25-7,28 (1H, m), 7,35-7,40 (3H, m), 7,45 (2H, brs).

(12-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{3-trifluorometil-4-[3-(3-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 12-4)

15 El compuesto 12-3 (810 mg) se disolvió en etanol (20 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (600 mg) en forma de un polvo blanco.

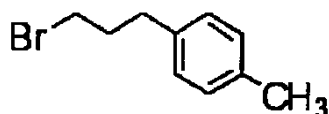
MS (ESI) m/z: 466 [M+H]

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,71-1,76 (2H, m), 2,04-2,08 (2H, m), 2,57-2,62 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,49 (4H, brs), 4,05 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,29 (2H, brs), 7,16 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,50-7,58 (4H, m).

Ejemplo 13**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(13-1) Síntesis de 3-(4-metilfenil)-1-propanol (compuesto 13-1)**

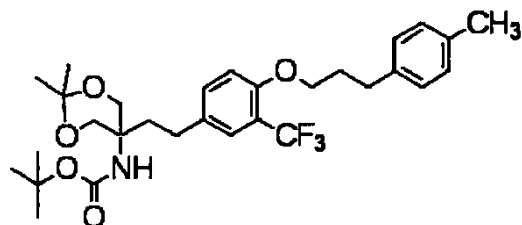
25 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (585 mg) y tetrahidrofurano (50 ml) se añadió gota a gota una solución de ácido 4-metilcinnámico (1,00 g) en tetrahidrofurano (20 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1,5 h. A la solución de reacción se añadió lentamente gota a gota una solución acuosa saturada de sulfato de sodio para neutralizar la reacción, la solución se filtró y el filtrado se concentró para dar un aceite incoloro (1,05 g). El aceite incoloro se disolvió en acetato de etilo (30 ml), el paladio sobre carbón al 10% (200 mg) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, la solución se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto objeto (690 mg) en forma de un aceite incoloro.

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,22 (1H, brs), 1,84-1,92 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,67 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,1 Hz), 7,09 (4H, s).

(13-2) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-4-metilbenceno (compuesto 13-2)

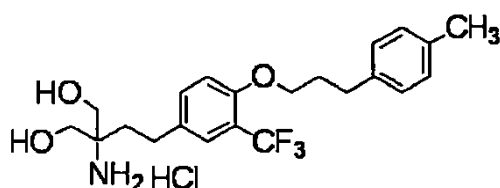
El compuesto 13-1 (690 mg) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), trifetilfosfina (1,33 g) y N-bromosuccinimida (899 mg) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (50 ml) se añadió y el óxido de trifetilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (830 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,11-2,18 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,74 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,67 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 7,07-7,11 (4H, m).

(13-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(4-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 13-3)

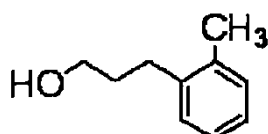
El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (493 mg) y el compuesto 13-2 (305 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (790 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,42 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,07-2,14 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,51-2,57 (2H, m), 2,78 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,69 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,89 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,98 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 4,98 (1H, brs), 6,83 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,09 (4H, brs), 7,23-7,26 (1H, m), 7,36 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

(13-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 13-4)

El compuesto 13-3 (790 mg) se disolvió en etanol (20 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (540 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z : 412 $[\text{M}+\text{H}]$

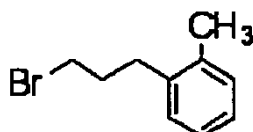
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,73-1,78 (2H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,58-2,63 (2H, m), 2,69 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,51 (4H, d, $J = 3,3$ Hz), 4,03 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 5,35 (2H, brs), 7,08 (4H, s), 7,15 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,47 (1H, brs), 7,71 (3H, brs).

Ejemplo 14**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(14-1) Síntesis de 3-(2-metilfenil)-1-propanol (compuesto 14-1)**

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,74 g) y tetrahidrofurano (100 ml) se añadió gota a gota una solución de ácido 2-metilcinnámico (3,00 g) en tetrahidrofurano (30 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 4,5 h. A la solución de reacción se añadió lentamente gota a gota una solución acuosa saturada de sulfato de sodio para neutralizar la reacción, la solución se filtró y el filtrado se concentró para dar un aceite amarillo (3,17 g). El aceite amarillo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), paladio sobre carbón al 10% (500 mg) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, la solución se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto objeto (3,10 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,26 (1H, brs), 1,84-1,90 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,70 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 3,72 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 7,08-7,20 (4H, m).

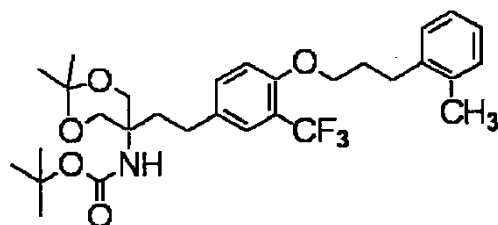
(14-2) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-2-metilbenceno (compuesto 14-2)



El compuesto 14-1 (3,10 g) se disolvió en cloruro de metileno (70 ml), trifenilfosfina (5,28 g) y N-bromosuccinimida (3,58 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (2,67 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,09-2,17 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,77 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 3,72 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 7,11-7,17 (4H, m).

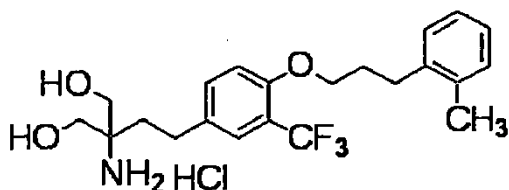
(14-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(2-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 14-3)



El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (493 mg) y el compuesto 14-2 (305 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (750 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,94-1,98 (2H, m), 2,03-2,11 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,52-2,57 (2H, m), 2,83 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,69 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,89 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,03 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 4,98 (1H, brs), 6,86 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,09-7,16 (4H, m), 7,28 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

(14-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 14-4)



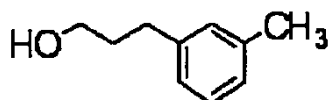
El compuesto 14-3 (750 mg) se disolvió en etanol (20 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (510 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z : 412 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,67-1,73 (2H, m), 1,85-1,90 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,52-2,57 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,45 (4H, d, J = 4,3 Hz), 4,02 (2H, t, J = 5,8 Hz), 5,30 (2H, t, J = 4,6 Hz), 6,99-7,08 (4H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,74 (3H, brs).

Ejemplo 15

5 Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

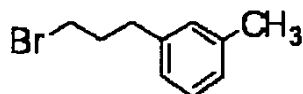
(15-1) Síntesis de 3-(3-metilfenil)-1-propanol (compuesto 15-1)



A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,75 g) y tetrahidrofurano (100 ml) se añadió gota a gota una solución de 3-metilcinnámico (3,00 g) en tetrahidrofurano (30 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 15,5 h. A la solución de reacción se añadió lentamente gota a gota una solución acuosa saturada de sulfato de sodio para neutralizar la reacción, la solución se filtró y el filtrado se concentró para dar un aceite amarillo (2,97 g). El aceite amarillo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), paladio sobre carbón al 10% (500 mg) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, la solución se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 - 1:1) para dar el producto objeto (1,88 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,26 (1H, brs), 1,85-1,93 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,67 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,72 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,99-7,02 (3H, m), 7,18 (1H, t, J = 7,5 Hz).

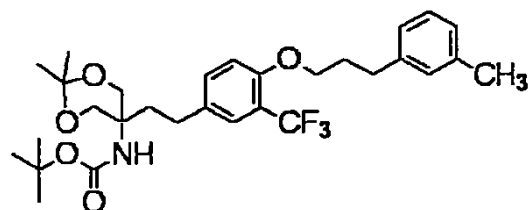
(15-2) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-3-metilbenceno (compuesto 15-2)



El compuesto 15-1 (1,88 g) se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), trifenilfosfina (3,64 g) y N-bromosuccinimida (2,46 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:1) para dar el producto objeto (2,25 g) en forma de un aceite incoloro.

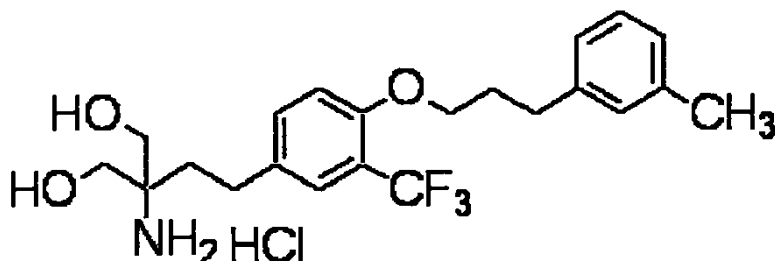
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,09-2,17 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,74 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,40 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,98-7,03 (3H, m), 7,18 (1H, t, J = 7,4 Hz).

30 (15-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 15-3)



El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (493 mg) y el compuesto 15-2 (305 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (720 mg) en forma de un sólido blanco.

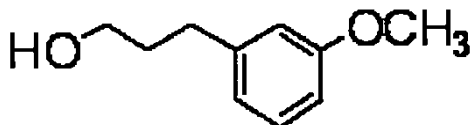
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,42 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,51-2,57 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,69 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,99 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,97 (1H, brs), 6,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,98-7,01 (3H, m), 7,17 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,23-7,26 (1H, m), 7,36 (1H, d, J = 1,7 Hz).

(15-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 15-4)

5 El compuesto 15-3 (720 mg) se disolvió en etanol (20 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (530 mg) en forma de un polvo blanco.

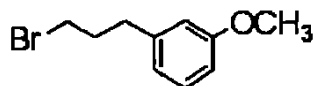
MS (ESI) m/z: 412 [M+H]

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,73-1,78 (2H, m), 1,97-2,03 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,58-2,63 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,51 (4H, d, J = 3,9 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,34 (2H, brs), 6,96-7,01 (3H, m), 7,16 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,47 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,69 (3H, brs).

Ejemplo 16**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-metoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(16-1) Síntesis de 3-(3-metoxifenil)-1-propanol (compuesto 16-1)**

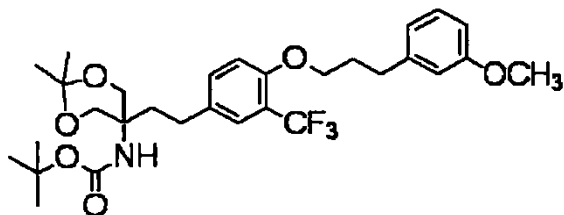
15 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,60 g) y tetrahidrofurano (80 ml) se añadió gota a gota una solución de ácido 3-metoxicinnámico (3,00 g) en tetrahidrofurano (30 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 15,5 h. A la solución de reacción se añadió lentamente gota a gota una solución acuosa saturada de sulfato de sodio para neutralizar la reacción, la solución se filtró y el filtrado se concentró para dar un aceite amarillo (2,75 g). El aceite amarillo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), paladio sobre carbón al 10% (800 mg) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, la solución se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:3 - 1:4) para dar el producto objeto (2,00 g) en forma de un aceite incoloro.

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,26 (1H, brs), 1,86-1,93 (2H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,68 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,80 (3H, s), 6,72-6,75 (2H, m), 6,80 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,18 (1H, t, J = 7,6 Hz).

(16-2) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-3-metoxibenceno (compuesto 16-2)

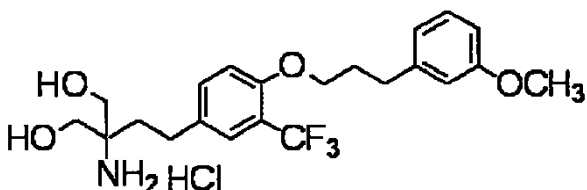
30 El compuesto 16-1 (2,00 g) se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), trifenilfosfina (3,58 g) y N-bromosuccinimida (2,40 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (2,07 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,13-2,20 (2H, m), 2,76 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,40 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,80 (3H, s), 6,74-6,70 (3H, m), 7,18-7,23 (1H, m).

(16-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(3-metoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 16-3)

5 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (493 mg) y el compuesto 16-2 (328 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (800 mg) en forma de un sólido blanco.

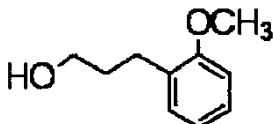
10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,42 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,08-2,12 (2H, m), 2,51-2,56 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,69 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,76 (3H, s), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,99 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,98 (1H, brs), 6,72-6,84 (4H, m), 7,19 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,24 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 1,8 Hz).

(16-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-metoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 16-4)

15 El compuesto 16-3 (800 mg) se disolvió en etanol (20 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (560 mg) en forma de un polvo blanco.

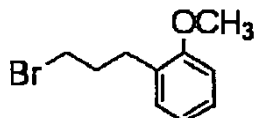
MS (ESI) m/z: 428 [M+H]

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,73-1,78 (2H, m), 1,99-2,05 (2H, m), 2,57-2,63 (2H, m), 2,72 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,51 (4H, d, J = 4,8 Hz), 3,69 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,34 (2H, t, J = 4,8 Hz), 6,73-6,78 (3H, m), 7,14-7,22 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,47 (1H, brs), 7,69 (3H, brs).

Ejemplo 17**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2-metoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(17-1) Síntesis de 3-(2-metoxifenil)-1-propanol (compuesto 17-1)**

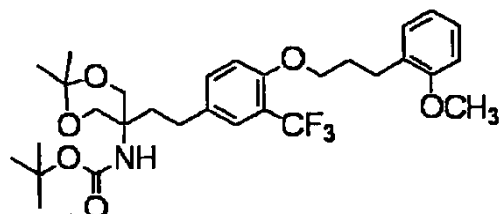
25 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,60 g) y tetrahidrofurano (70 ml) se añadió gota a gota una solución de ácido 2-metoxicinnámico (3 g) en tetrahidrofurano (30 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 15,5 h. A la solución de reacción se añadió lentamente gota a gota una solución acuosa saturada de sulfato de sodio para neutralizar la reacción, la solución se filtró y el filtrado se concentró para dar un aceite incoloro (2,95 g). El aceite incoloro se disolvió en acetato de etilo (30 ml), paladio sobre carbón al 10% (700 mg) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, la solución se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 - 1:2) para dar el producto objeto (2,00 g) en forma de un aceite incoloro.

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,26 (1H, brs), 1,81-1,89 (2H, m), 2,73 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,60 (2H, brs), 3,84 (3H, s), 6,85-6,92 (2H, m), 7,13-7,21 (2H, m).

(17-2) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-2-metoxibenceno (compuesto 17-2)

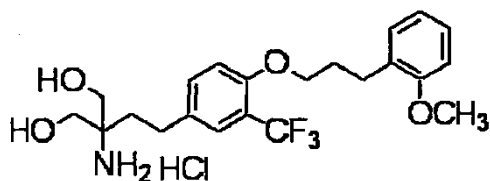
El compuesto 17-1 (2,00 g) se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), trifetilfosfina (3,58 g) y N-bromosuccinimida (2,40 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifetilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (2,24 g) en forma de un aceite marrón pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,11-2,18 (2H, m), 2,76 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,40 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 3,82 (3H, s), 6,83-6,90 (2H, m), 7,13-7,22 (2H, m).

(17-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(2-metoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 17-3)

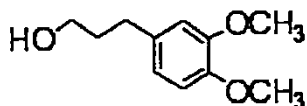
El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (493 mg) y el compuesto 17-2 (328 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (780 mg) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,42 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,06-2,10 (2H, m), 2,51-2,56 (2H, m), 2,81 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,69 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,80 (3H, s), 3,89 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,99 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 4,98 (1H, brs), 6,83-6,88 (3H, m), 7,13 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,18 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,24 (1H, brs), 7,36 (1H, d, $J = 1,4$ Hz).

(17-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2-metoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 17-4)

El compuesto 17-3 (780 mg) se disolvió en etanol (20 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (560 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z : 428 [M+H]

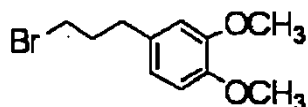
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 1,94-2,04 (2H, m), 2,57-2,64 (2H, m), 2,72 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,52 (4H, d, $J = 4,3$ Hz), 3,75 (3H, s), 4,04 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 5,36 (2H, brs), 6,85 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,13-7,18 (2H, m), 7,43 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,47 (1H, brs), 7,77 (3H, brs).

Ejemplo 18**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(18-1) Síntesis de 3-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol (compuesto 18-1)**

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,37 g) y tetrahidrofurano (70 ml) se añadió gota a gota una solución de ácido 3,4-dimetoxicinnámico (3,00 g) en tetrahidrofurano (30 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 15,5 h. A la solución de reacción se añadió lentamente gota a gota una solución acuosa saturada de sulfato de sodio para neutralizar la reacción, la solución se filtró y el filtrado se concentró para dar un aceite incoloro (2,96 g). El aceite incoloro se disolvió en acetato de etilo (50 ml), paladio sobre carbón al 10% (1,00 g) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, la solución se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 - 1:3) para dar el producto objeto (2,00 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,21-1,25 (1H, m), 1,84-1,92 (2H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,69 (2H, q, J = 6,1 Hz), 3,86 (3H, s), 3,87 (3H, s), 6,73-6,75 (2H, m), 6,78-6,81 (1H, m).

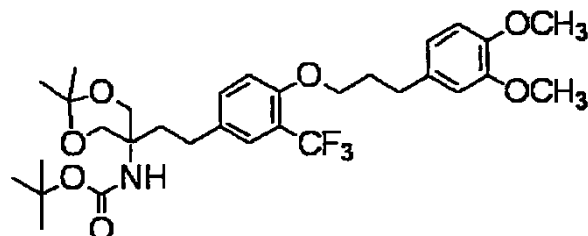
(18-2) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-3,4-dimetoxibenceno (compuesto 18-2)



El compuesto 18-1 (2,00 g) se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), trifetilfosfina (2,97 g) y N-bromosuccinimida (1,99 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifetilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1 - 3:1) para dar el producto objeto (2,17 g) en forma de un aceite marrón pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,11-2,18 (2H, m), 2,73 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,40 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,86 (3H, s), 3,88 (3H, s), 6,72-6,75 (2H, m), 6,79-6,81 (1H, m).

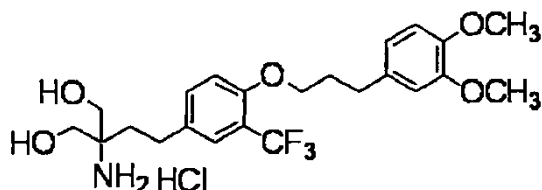
(18-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 18-3)



El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (493 mg) y el compuesto 18-2 (371 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (1,00 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,42 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,51-2,56 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,69 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,79 (3H, s), 3,84-3,90 (5H, m), 3,97 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,98 (1H, brs), 6,71-6,75 (2H, m), 6,77-6,84 (2H, m), 7,24-7,26 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 1,6 Hz).

(18-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 18-4)



El compuesto 18-3 (1,00 g) se disolvió en etanol (20 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (580 mg) en forma de un polvo amarillo pálido.

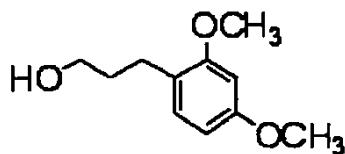
MS (ESI) m/z: 458 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,73-1,78 (2H, m), 1,97-2,04 (2H, m), 2,57-2,64 (2H, m), 2,68 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,52 (4H, d, $J = 4,7$ Hz), 3,66 (3H, s), 3,70 (3H, s), 4,02 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 5,36 (2H, t, $J = 4,7$ Hz), 6,69 (1H, dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz), 6,76 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 6,84 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,47 (1H, s), 7,76 (3H, brs).

5 Ejemplo 19

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2,4-dimetoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

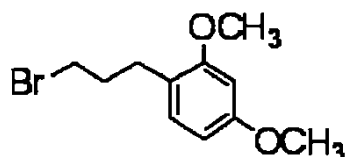
(19-1) Síntesis de 3-(2,4-dimetoxifenil)-1-propanol (compuesto 19-1)



10 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (2,28 g) y tetrahidrofurano (100 ml) se añadió gota a gota una solución de ácido 2,4-dimetoxicinnámico (5,00 g) en tetrahidrofurano (50 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 2 h. A la solución de reacción se añadió lentamente gota a gota una solución acuosa saturada de sulfato de sodio para neutralizar la reacción, la solución se filtró y el filtrado se concentró para dar un aceite amarillo (4,30 g). El aceite amarillo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), paladio sobre carbón al 10% (1,00 g) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, la solución se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 - 1:2) para dar el producto objeto (2,68 g) en forma de un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,54 (1H, brs), 1,77-1,85 (2H, m), 2,65 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,59 (2H, q, $J = 6,2$ Hz), 3,81 (3H, s), 3,83 (3H, s), 6,42-6,47 (2H, m), 7,04 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

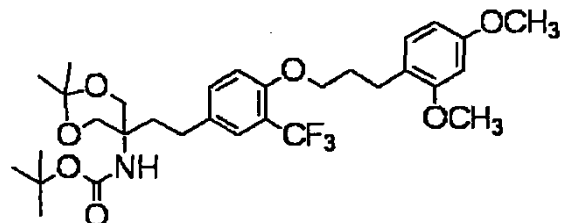
20 (19-2) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-2,4-dimetoxibenceno (compuesto 19-2)



25 El compuesto 19-1 (2,68 g) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), trifenilfosfina (3,99 g) y N-bromosuccinimida (2,69 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:1) para dar el producto objeto (2,71 g) en forma de un aceite marrón pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,07-2,14 (2H, m), 2,69 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,39 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 3,79 (6H, s), 6,40-6,45 (2H, m), 7,04 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

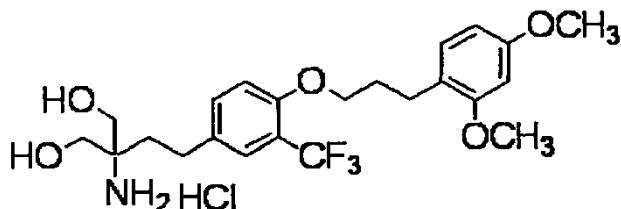
30 (19-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(2,4-dimetoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 19-3)



35 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (493 mg) y el compuesto 19-2 (371 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (930 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,42 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,02-2,06 (2H, m), 2,51-2,56 (2H, m), 2,74 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,69 (2H, d, $J = 11,8$ Hz), 3,77 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,87-3,90 (2H, m), 3,97 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 4,98 (1H, brs), 6,39 (1H, dd, $J = 8,1, 2,3$ Hz), 6,44 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,84 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,24-7,26 (1H, m), 7,36 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

5 **(19-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2,4-dimetoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 19-4)**



10 El compuesto 19-3 (930 mg) se disolvió en etanol (20 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar un polvo blanco. El polvo blanco se purificó por HPLC y el residuo obtenido se convirtió en clorhidrato por adición de éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 15 ml). El precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (460 mg) en forma de un polvo blanco.

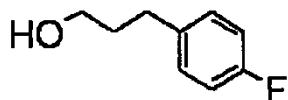
MS (ESI) m/z : 458 [M+H]

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,79-1,84 (2H, m), 1,96-2,00 (2H, m), 2,64-2,72 (4H, m), 3,57 (4H, d, $J = 4,1$ Hz), 3,78 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,07 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 5,40 (2H, brs), 6,48 (1H, dd, $J = 8,1, 2,3$ Hz), 6,58 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,03 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,52 (1H, s), 7,75 (3H, brs).

Ejemplo 20

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

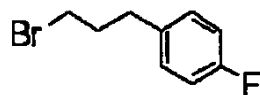
(20-1) Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-1-propanol (compuesto 20-1)



20 Ácido 4-fluorocinnámico (10,0 g) se disolvió en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (100 ml), paladio sobre carbón al 10% (2,00 g) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 h. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, la solución se filtró y el filtrado se concentró para dar un polvo incoloro (10,2 g). El polvo incoloro se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y una solución de tetrahidrofurano-borano-tetrahidrofurano (1 mol/l, 72,2 ml) se añadió gota a gota a la mezcla bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió agua, 1 mol/l de solución acuosa de ácido clorhídrico se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (9,39 g) en forma de un aceite incoloro.

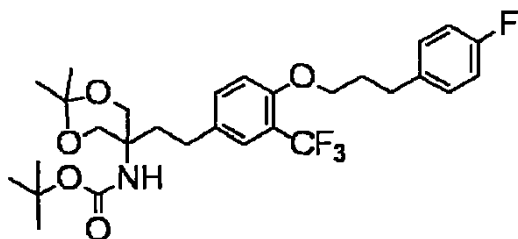
25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,22-1,25 (1H, m), 1,83-1,91 (2H, m), 2,69 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,67 (2H, q, $J = 6,1$ Hz), 6,94-6,99 (2H, m), 7,13-7,17 (2H, m).

(20-2) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-4-fluorobenceno (compuesto 20-2)



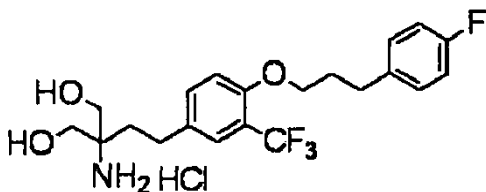
35 El compuesto 20-1 (9,39 g) se disolvió en éter dietílico (100 ml), tribromuro de fósforo (8,58 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 3,5 h. A la mezcla de reacción se añadió lentamente agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (4,93 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,10-2,18 (2H, m), 2,76 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,38 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 6,98 (2H, t, $J = 8,3$ Hz), 7,15 (2H, t, $J = 6,5$ Hz).

(20-3) Síntesis de éster t-butilico de ácido [5-(2-{4-[3-(4-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 20-3)

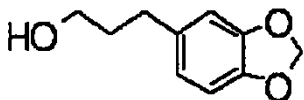
5 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (493 mg) y el compuesto 20-2 (310 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (720 mg) en forma de un sólido blanco.

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,42 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 2,52-2,56 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,69 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,97 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,97 (1H, brs), 6,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,93-6,98 (2H, m), 7,12-7,16 (2H, m), 7,25-7,27 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 1,9 Hz).

(20-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 20-4)

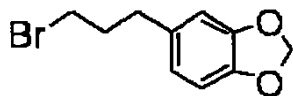
15 El compuesto 20-3 (720 mg) se disolvió en etanol (20 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (523 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 416 [M+H]

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 1,98-2,05 (2H, m), 2,59-2,64 (2H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,52 (4H, d, J = 4,7 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,37 (2H, t, J = 4,7 Hz), 7,07-7,17 (3H, m), 7,20-7,24 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,47 (1H, brs), 7,80 (3H, brs).

Ejemplo 21**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3,4-metilendioxicifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(21-1) Síntesis de 3-(3,4-metilendioxicifenil)-1-propanol (compuesto 21-1)**

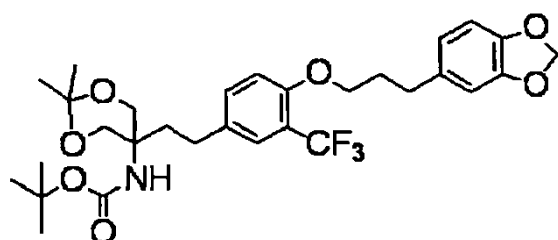
25 Ácido 3,4-metilendioxicinnámico (10,0 g) se disolvió en metanol (30 ml) y tetrahidrofurano (50 ml), paladio sobre carbón al 10% (2,00 g) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 h. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, la solución se filtró y el filtrado se concentró para dar un polvo incoloro (9,88 g). El polvo incoloro se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y una solución de tetrahidrofurano-borano tetrahidrofurano (1 mol/l, 61,1 ml) se añadió gota a gota a la mezcla bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 12 h. A la mezcla de reacción se añadió agua, 1 mol/l de solución acuosa de ácido clorhídrico se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (9,72 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,21-1,26 (1H, m), 1,82-1,89 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,67 (2H, q, J = 6,0 Hz), 5,92 (2H, s), 6,63-6,66 (1H, m), 6,69-6,74 (2H, m).

(21-2) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-3,4-metilendioxi-benceno (compuesto 21-2)

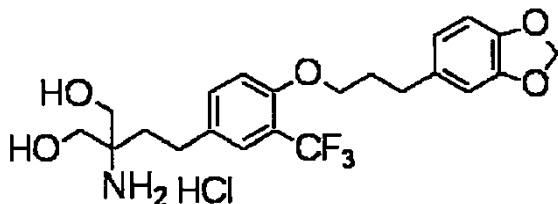
El compuesto 21-1 (9,72 g) se disolvió en éter dietílico (100 ml), tribromuro de fósforo (5,27 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 6,5 h. A la mezcla de reacción se añadió lentamente agua se añadió y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (5,05 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,08-2,15 (2H, m), 2,70 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,38 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 5,92 (2H, s), 6,63-6,69 (2H, m), 6,74 (1H, d, $J = 7,8$ Hz).

(21-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(3,4-metilendioxi-fenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 21-3)

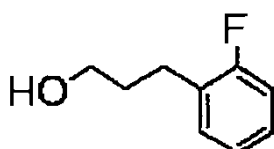
El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (493 mg) y el compuesto 21-2 (388 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (860 mg) en forma de un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,42 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,51-2,56 (2H, m), 2,75 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,69 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,89 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,97 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 4,97 (1H, brs), 5,91 (2H, s), 6,62-6,73 (3H, m), 6,83 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,25-7,26 (1H, m), 7,36 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

(21-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3,4-metilendioxi-fenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 21-4)

El compuesto 21-3 (860 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (570 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z : 442 [M+H]

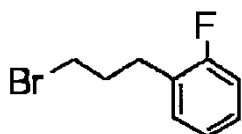
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,70-1,75 (2H, m), 1,91-1,99 (2H, m), 2,54-2,59 (2H, m), 2,62 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,47 (4H, d, $J = 4,7$ Hz), 3,98 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 5,32 (2H, t, $J = 4,7$ Hz), 5,91 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J = 7,8, 1,3$ Hz), 6,73-6,77 (2H, m), 7,11 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,37-7,43 (2H, m), 7,70 (3H, brs).

Ejemplo 22**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(22-1) Síntesis de 3-(2-fluorofenil)-1-propanol (compuesto 22-1)**

Ácido 2-fluorocinnámico (10,0 g) se disolvió en metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (30 ml), paladio sobre carbón al 10% (5,00 g) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, la solución se filtró y el filtrado se concentró para dar un polvo blanco (10,3 g). El polvo blanco se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y una solución de tetrahidrofurano-borano-tetrahidrofurano (1 mol/l, 78,3 ml) se añadió gota a gota a la mezcla bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se añadió agua, 1 mol/l de solución acuosa de ácido clorhídrico se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (8,68 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,52-1,58 (1H, m), 1,85-1,92 (2H, m), 2,75 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,68 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 6,98-7,08 (2H, m), 7,14-7,20 (2H, m).

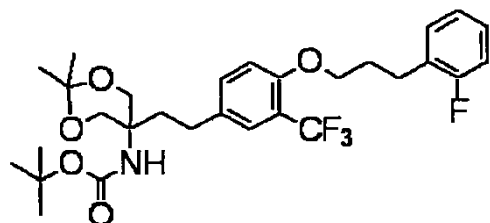
(22-2) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-2-fluorobenceno (compuesto 22-2)



El compuesto 22-1 (8,68 g) se disolvió en éter dietílico (100 ml), tribromuro de fósforo (6,35 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió lentamente agua se añadió y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (5,00 g) en forma de un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,13-2,21 (2H, m), 2,81 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,40 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 6,99-7,08 (2H, m), 7,16-7,23 (2H, m).

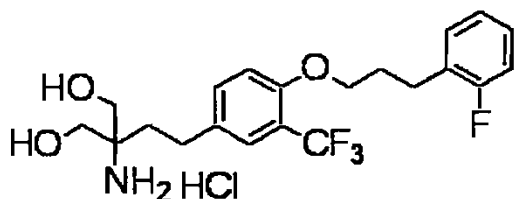
(22-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 22-3)



El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (493 mg) y el compuesto 22-2 (310 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (740 mg) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,42 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,09-2,15 (2H, m), 2,51-2,56 (2H, m), 2,86 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,69 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,89 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,00 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 4,97 (1H, brs), 6,84 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,98-7,05 (2H, m), 7,16-7,19 (2H, m), 7,27 (1H, brs), 7,37 (1H, brs).

(22-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 22-4)



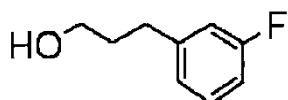
El compuesto 22-3 (740 mg) se disolvió en etanol (15 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (540 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z : 416 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,71-1,75 (2H, m), 1,95-1,99 (2H, m), 2,55-2,60 (2H, m), 2,75 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,48 (4H, d, $J = 4,5$ Hz), 4,04 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 5,33 (2H, t, $J = 4,5$ Hz), 7,07-7,13 (3H, m), 7,21-7,25 (2H, m), 7,40 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,44 (1H, brs), 7,73 (3H, brs).

Ejemplo 23

5 Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

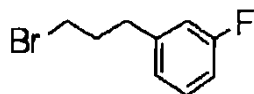
(23-1) Síntesis de 3-(3-fluorofenil)-1-propanol (compuesto 23-1)



10 Ácido 3-fluorocinnámico (10,0 g) se disolvió en metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (30 ml), paladio sobre carbón al 10% (3,00 g) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 h. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, la solución se filtró y el filtrado se concentró para dar un polvo amarillo (10,6 g). El polvo amarillo se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y una solución de tetrahidrofurano-borano-tetrahidrofurano (1 mol/l, 78,3 ml) se añadió gota a gota a la mezcla bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió agua, 1 mol/l de solución acuosa de ácido clorhídrico se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (10,0 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,25 (1H, brs), 1,85-1,93 (2H, m), 2,72 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,68 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 6,86-6,92 (2H, m), 6,97 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,20-7,25 (1H, m).

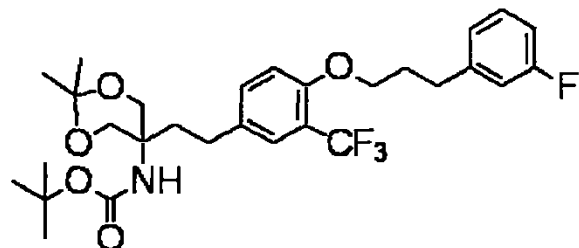
20 (23-2) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-3-fluorobenceno (compuesto 23-2)



25 El compuesto 23-1 (10,0 g) se disolvió en cloruro de metileno (100 ml), trifenilfosfina (17,5 g) y N-bromosuccinimida (11,8 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 3,5 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (11,1 g) en forma de un aceite incoloro.

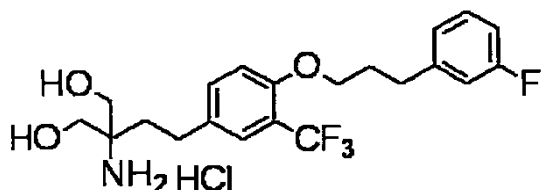
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,12-2,20 (2H, m), 2,78 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,39 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 6,88-6,92 (2H, m), 6,98 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,22-7,28 (1H, m).

30 (23-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(3-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 23-3)



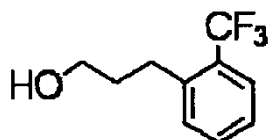
35 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (493 mg) y el compuesto 23-2 (310 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (700 mg) en forma de un sólido blanco.

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,42 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,08-2,14 (2H, m), 2,52-2,56 (2H, m), 2,83 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,69 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,89 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,98 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 4,97 (1H, brs), 6,83 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,88-6,92 (2H, m), 6,97 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,20-7,27 (2H, m), 7,37 (1H, brs).

(23-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 23-4)

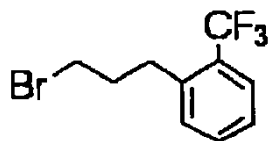
5 El compuesto 23-3 (700 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (525 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 416 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,78 (2H, m), 2,00-2,08 (2H, m), 2,58-2,63 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,51 (4H, d, J = 4,8 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,36 (2H, t, J = 4,8 Hz), 7,01-7,05 (3H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,29-7,33 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, brs), 7,75 (3H, brs).

10 Ejemplo 24**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{3-trifluorometil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}etil)propano-1,3-diol****(24-1) Síntesis de 3-(2-trifluorometilfenil)-1-propanol (compuesto 24-1)**

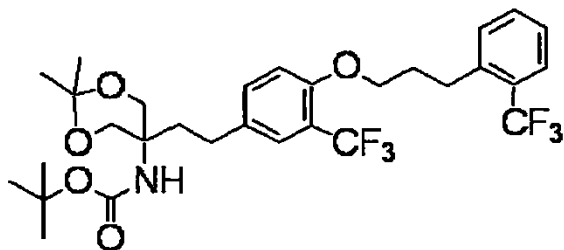
15 Ácido 2-trifluorometilcinnámico (5,43 g) se disolvió en metanol (30 ml) y tetrahidrofurano (30 ml), paladio sobre carbón al 10% (2,00 g) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 15 h. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, la solución se filtró y el filtrado se concentró para dar un polvo blanco (5,8 g). El polvo blanco se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y una solución de tetrahidrofuranoborano tetrahidrofurano (1 mol/l, 32,4 ml) se añadió gota a gota a la mezcla bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 18 h. A la mezcla de reacción se añadieron agua y 1 mol/l de solución acuosa de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (5,07 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,55 (1H, brs), 1,86-1,94 (2H, m), 2,88 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,73 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,8 Hz).

(24-2) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-2-trifluorometilbenceno (compuesto 24-2)

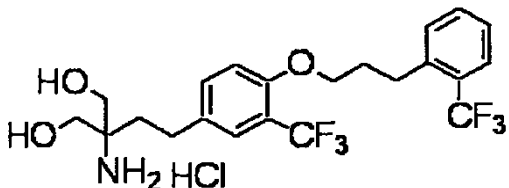
30 El compuesto 24-1 (5,07 g) se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), trifetilfosfina (7,24 g) y N-bromosuccinimida (4,86 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 4,5 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifetilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (5,32 g) en forma de un aceite incoloro.

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,14-2,21 (2H, m), 2,95 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,45 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,29-7,36 (2H, m), 7,48 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,63 (1H, d, J = 7,6 Hz).

(24-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{3-trifluorometil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 24-3)

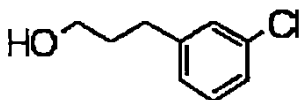
5 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (493 mg) y el compuesto 24-2 (382 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (800 mg) en forma de un sólido blanco.

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,94-1,99 (2H, m), 2,11-2,14 (2H, m), 2,52-2,57 (2H, m), 3,00 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,69 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,05 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,98 (1H, brs), 6,87 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,29 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,34-7,38 (2H, m), 7,46 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,62 (1H, d, J = 7,6 Hz).

(24-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{3-trifluorometil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)propoxi]etil)propano-1,3-diol (compuesto 24-4)

15 El compuesto 24-3 (800 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (600 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 466 [M+H]

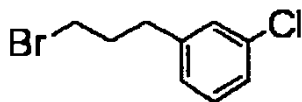
20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,75-1,80 (2H, m), 2,00-2,05 (2H, m), 2,59-2,64 (2H, m), 2,94 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,52 (4H, d, J = 4,9 Hz), 4,15 (2H, t, J = 5,8 Hz), 5,37 (2H, t, J = 4,9 Hz), 7,19 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,42-7,52 (4H, m), 7,62 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,77 (3H, brs).

Ejemplo 25**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-clorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(25-1) Síntesis de 3-(3-clorofenil)-1-propanol (compuesto 25-1)**

25 Ácido 3-(3-clorofenil)propiónico (5,00 g) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml), una solución de tetrahidrofurano-borano· tetrahidrofurano (1 mol/l, 34,5 ml) se añadió gota a gota a la mezcla bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 15 h. A la mezcla de reacción se añadió agua, 1 mol/l de solución acuosa de ácido clorhídrico se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (3,48 g) en forma de un aceite incoloro.

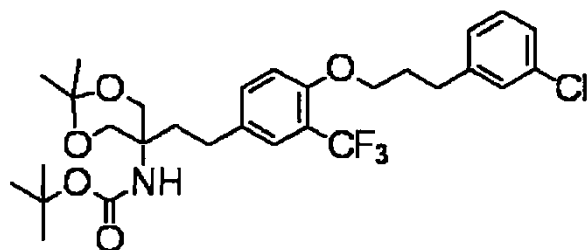
30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,56 (1H, brs), 1,84-1,92 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,06-7,16 (1H, m), 7,18-7,23 (3H, m).

35

(25-2) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-3-clorobenceno (compuesto 25-2)

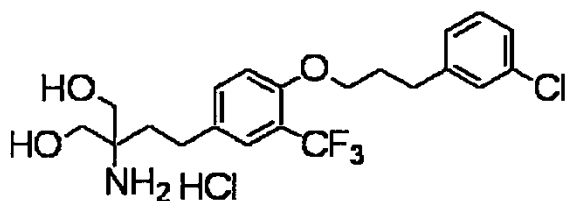
El compuesto 25-1 (1,00 g) se disolvió en cloruro de metileno (100 ml), trifetilfosfina (1,71 g) y N-bromosuccinimida (1,15 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 5 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (50 ml) se añadió y el óxido de trifetilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (970 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,12-2,19 (2H, m), 2,76 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,39 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,18-7,24 (3H, m).

(25-3) Síntesis de éster t-butilico de ácido [5-(2-{4-[3-(3-clorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 25-3)

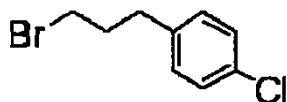
El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (493 mg) y el compuesto 25-2 (333 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (760 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,45 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,07-2,12 (2H, m), 2,52-2,56 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,69 (2H, d, J = 11,6 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,6 Hz), 3,98 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,98 (1H, brs), 6,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,07 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,15-7,22 (3H, m), 7,27 (1H, brs), 7,37 (1H, d, J = 1,8 Hz).

(25-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-clorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 25-4)

El compuesto 25-3 (760 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (560 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 432 [M+H]

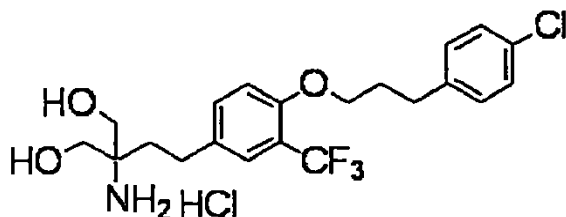
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,74-1,80 (2H, m), 2,00-2,06 (2H, m), 2,59-2,63 (2H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,52 (4H, d, J = 4,9 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,37 (2H, t, J = 4,9 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,24-7,32 (3H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,48 (1H, brs), 7,81 (3H, brs).

Ejemplo 26**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-clorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(26-1) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-4-clorobenceno (compuesto 26-1)**

3-(4-Clorofenil)-1-propanol (1,00 g) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), trifenilfosfina (1,66 g) y N-bromosuccinimida (1,11 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 6 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (50 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (1,30 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,10-2,18 (2H, m), 2,76 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,38 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,31-7,35 (2H, m).

(26-2) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-[3-(4-clorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil)etil)propano-1,3-diol (compuesto 26-2)



El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (493 mg) y el compuesto 26-1 (334 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite amarillo (860 mg). El aceite amarillo se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar un polvo blanco. El polvo blanco se purificó por HPLC, el residuo obtenido se convirtió en clorhidrato por adición de éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 15 ml) y el precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (130 mg) en forma de un polvo blanco.

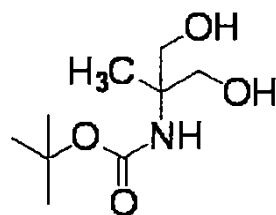
MS (ESI) m/z: 432 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 1,97-2,05 (2H, m), 2,58-2,63 (2H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,52 (4H, d, J = 4,8 Hz), 4,03 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,37 (2H, t, J = 4,8 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,47 (1H, brs), 7,78 (3H, brs).

Ejemplo 27

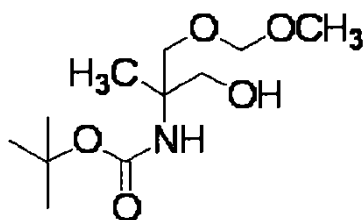
Clorhidrato de 2-amino-2-metil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol

(27-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil)etilcarbámico (compuesto 27-1)



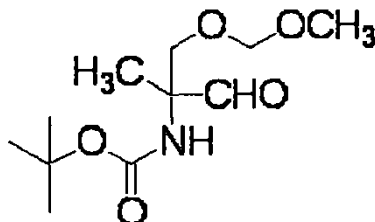
El clorhidrato de 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol (14,0 g) se disolvió en metanol (200 ml), N,N-diisopropiletilamina (46,3 ml) y di-t-butil-dicarbonato (43,7 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 40 min y luego a temperatura ambiente durante 27 h. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (100 ml) bajo enfriamiento con hielo, la mezcla se agitó durante 40 min y metanol se evaporó a presión reducida. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (25,3 g) en forma de un polvo blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,17 (3H, s), 1,44 (9H, s), 3,45 (2H, brs), 3,62 (2H, dd, J = 7,1, 11,3 Hz), 3,78 (2H, dd, J = 5,4, 11,3 Hz), 4,96 (1H, brs).

(27-2) Síntesis de éster t-butílico de ácido (1-hidroximetil-2-metoximetoxi-1-metil)etilcarbámico (compuesto 27-2)

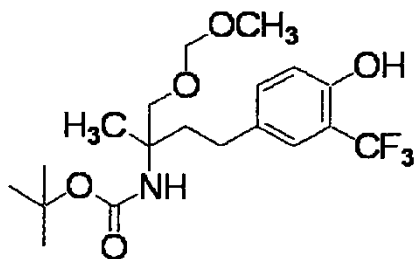
5 A una solución del compuesto 27-1 (25,3 g) en cloruro de metileno (300 ml) se añadieron N,N-diisopropiletamina (26,8 ml) y cloruro de metoximetilo (11,6 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 20 min y luego a temperatura ambiente durante 22 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto objeto (14,2 g) en forma de un aceite incoloro.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,26 (3H, s), 1,44 (9H, s), 3,38 (3H, s), 3,57 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 7,8, 11,5 Hz), 3,66 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,71 (1H, dd, J = 5,0, 11,5 Hz), 3,91 (1H, brs), 4,64 (2H, s), 5,10 (1H, brs).

(27-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido (1-formil-2-metoximetoxi-1-metil)etilcarbámico (compuesto 27-3)

15 A una solución mixta del compuesto 27-2 (14,2 g) y bromuro de sodio (5,86 g) en tolueno (100 ml), acetato de etilo (100 ml) y agua (20 ml) se añadieron 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo y radical libre (178 mg) bajo enfriamiento con hielo y luego solución acuosa al 10% de hipoclorito de sodio (46,7 g) y una solución de hidrógeno-carbonato de sodio (13,8 g) en agua (150 ml) se añadieron gota a gota durante 1,5 h. La mezcla luego se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1,5 h. La capa orgánica se dividió, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (13,1 g) en forma de un aceite marrón pálido.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,39 (3H, s), 1,45 (9H, s), 3,34 (3H, s), 3,75 (2H, s), 4,60 (2H, s), 5,39 (1H, brs), 9,51 (1H, s).

(27-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido [3-(4-hidroxi-3-trifluorometilfenil)-1-(metoximetoxi)metil-1-metil]propilcarbámico (compuesto 27-4)

25 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-5 (21,8 g) se suspendió en tetrahidrofurano (200 ml), t-butoxido de potasio (4,35 g) se añadió bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 1 h. A la solución mixta se añadió una solución del compuesto 27-3 (4,80 g) en tetrahidrofurano (40 ml) y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1,5 h y a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar éster t-butílico de ácido [3-(4-benciloxi-3-trifluorometilfenil)-1-(metoximetoxi)metil-1-metil]alilcarbámico (8,45 g) en forma de un aceite incoloro. La relación isomérica geométrica del compuesto obtenido era de (E:Z = 3:7).

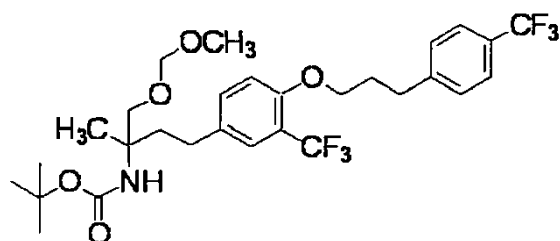
30 A una solución del aceite en 1,4-dioxano (150 ml) se añadió paladio sobre carbón al 10% (con contenido de agua de aproximadamente el 50%, 845 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente

35

durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto objeto (6,92 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,34 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,88-1,95 (1H, m), 2,00-2,08 (1H, m), 2,52-2,60 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,47 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 3,65 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 4,65 (2H, s), 4,78 (1H, brs), 5,98 (1H, brs), 6,85 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,18 (1H, dd, $J = 1,5, 8,4$ Hz), 7,29 (1H, d, $J = 1,5$ Hz).

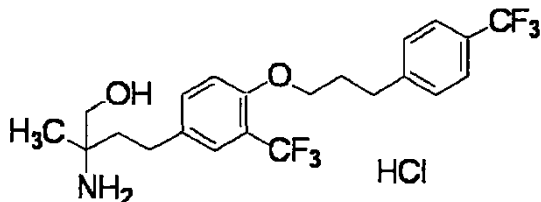
(27-5) Síntesis de éster t-butílico de ácido (1-(metoximetoxi)metil-1-metil-3-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}propilcarbámico (compuesto 27-5)



A una solución del compuesto 27-4 (480 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadieron carbonato de potasio (488 mg) y el compuesto 11-2 (378 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (700 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,34 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,88-1,99 (1H, m), 2,00-2,21 (3H, m), 2,58 (2H, t, $J = 8,5$ Hz), 2,88-2,92 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,48 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 3,64 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 3,98 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 4,64 (2H, s), 4,72 (1H, brs), 6,83 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,25-7,32 (2H, m), 7,38 (1H, brs), 7,52-7,57 (3H, m).

(27-6) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-metil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol (compuesto 27-6)



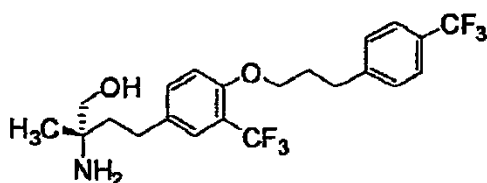
A una solución del compuesto 27-5 (400 mg) en etanol (15 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el producto objeto (440 mg) en forma de un polvo rojo pálido. MS (ESI) m/z : 450 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,21 (3H, s), 1,70-1,85 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 2,62 (2H, t, $J = 8,7$ Hz), 2,84 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,41 (1H, dd, $J = 4,8, 11,2$ Hz), 3,48 (1H, dd, $J = 4,8, 11,2$ Hz), 4,06 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 5,50 (1H, t, $J = 5,0$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,42-7,48 (4H, m), 7,65 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,90 (3H, brs).

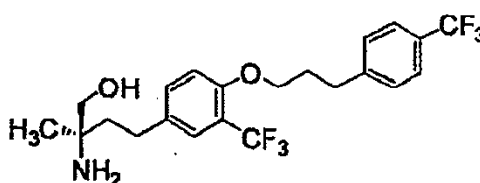
Ejemplo 28

Clorhidrato de (S)-2-amino-2-metil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol

(28-1) Síntesis de (S)-2-amino-2-metil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol (compuesto 28-1-1) y (R)-2-amino-2-metil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol (compuesto 28-1-2)



compuesto 28-1-1

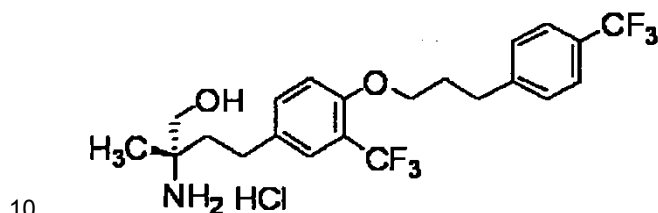


compuesto 28-1-2

A una solución del compuesto 27-5 (1,90 g) en etanol (15 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró, cloroformo (50 ml) y solución acuosa 1

5 M de hidróxido de sodio (50 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar una mezcla (1,24 g) de compuesto 28-1-1 y compuesto 28-1-2. La mezcla (1,24 g) se separó por HPLC usando CHIRALPAK (marca registrada) AD-H (hexano/etanol/isopropilamina) para dar ambos enantiómeros en forma de aceite incoloro. El pico primario con un tiempo de retención más corto tenía la configuración S (0,41 g, compuesto 28-1-1) y el pico secundario con un tiempo de retención más largo tenía la configuración R (0,53 g, compuesto 28-1-2).

(28-2) Síntesis de clorhidrato de (S)-2-amino-2-metil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol (compuesto 28-2)



El compuesto 28-1-1 (0,41 g) se disolvió en metanol (5 ml) y cloruro de metileno (10 ml), éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 15 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (424 mg) en forma de un polvo blanco.

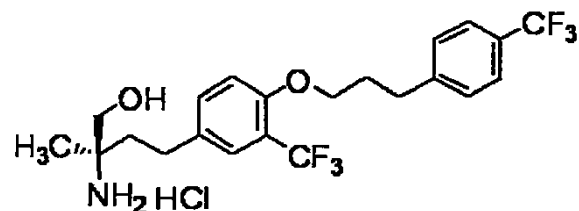
MS (ESI) m/z: 450 [M+H]

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,21 (3H, s), 1,71-1,86 (2H, m), 2,02-2,11 (2H, m), 2,62 (2H, t, J = 8,7 Hz), 2,84 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,41 (1H, dd, J = 5,3, 11,3 Hz), 3,48 (1H, dd, J = 5,3, 11,3 Hz), 4,06 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,53 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,42-7,48 (4H, m), 7,65 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,91 (3H, brs).

Ejemplo 29

Clorhidrato de (R)-2-amino-2-metil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol

20 (29-1) Síntesis de clorhidrato de (R)-2-amino-2-metil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol (compuesto 29-1)



25 El compuesto 28-1-2 (0,53 g) se disolvió en metanol (5 ml) y cloruro de metileno (10 ml), éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 15 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (427 mg) en forma de un polvo blanco.

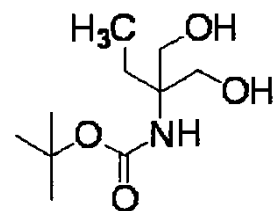
MS (ESI) m/z: 450 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,20 (3H, s), 1,71-1,84 (2H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 2,61 (2H, t, J = 8,7 Hz), 2,84 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,40 (1H, dd, J = 5,2, 11,5 Hz), 3,48 (1H, dd, J = 5,2, 11,5 Hz), 4,06 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,53 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,42-7,48 (4H, m), 7,65 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,86 (3H, brs).

30 Ejemplo 30

Clorhidrato de 2-amino-2-etil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol

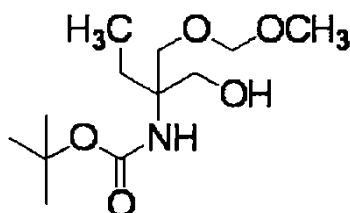
(30-1) Síntesis éster t-butílico de ácido de [1,1-bis(hidroximetil)propil]carbámico (compuesto 30-1)



A una solución de 2-amino-2-etil-1,3-propanodiol (22,0 g) y N,N-diisopropiletilamina (64,3 ml) en metanol (500 ml) se añadió di-t-butil-dicarbonato (60,5 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 40 min y luego a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (184 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 40 min y el metanol se removió a presión reducida. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (41,0 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,90 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,45 (9H, s), 1,59 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,45 (2H, brs), 3,60 (2H, dd, J = 6,9, 11,6 Hz), 3,84 (2H, dd, J = 4,8, 11,6 Hz), 4,89 (1H, brs).

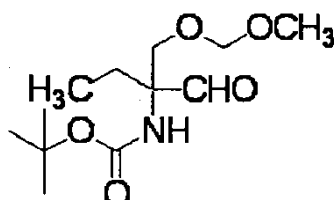
10 **(30-2) Síntesis de éster t-butílico de ácido [1-hidroximetil-1-(metoximetoxi)metil]propilcarbámico (compuesto 30-2)**



A una solución del compuesto 30-1 (41,0 g) en cloruro de metileno (400 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (40,7 ml) y cloruro de metoximetilo (17,6 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 40 min y luego a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto objeto (21,3 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,89 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,44 (9H, s), 1,55-1,62 (1H, m), 1,75-1,84 (1H, m), 3,38 (3H, s), 3,49 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,68 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,74 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,04 (1H, brs), 4,63 (2H, s), 5,05 (1H, brs).

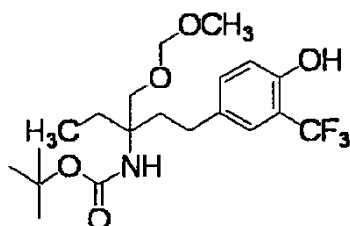
20 **(30-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido [1-formil-1-(metoximetoxi)metil]propilcarbámico (compuesto 30-3)**



A una solución mixta de compuesto 30-2 (21,3 g) y bromuro de sodio (8,32 g) en tolueno (170 ml), acetato de etilo (170 ml) y agua (30 ml) se añadieron 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, radical libre (253 mg) y luego solución acuosa al 10% de hipoclorito de sodio (66,3 g) y una solución de hidrógeno-carbonato de sodio (19,6 g) en agua (200 ml) se añadió gota a gota durante 1,5 h. La mezcla luego se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1,5 h, una solución de solución acuosa al 10% de hipoclorito de sodio (22,1 g) e hidrógeno-carbonato de sodio (6,53 g) en agua (67 ml) se añadió gota a gota durante 30 min y la mezcla luego se agitó durante 30 min. La capa orgánica se dividió y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (22,0 g) en forma de un aceite marrón pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,81 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,45 (9H, s), 1,74-1,83 (1H, m), 2,04-2,11 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,81 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,03 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,59 (2H, s), 5,37 (1H, brs), 9,39 (1H, s).

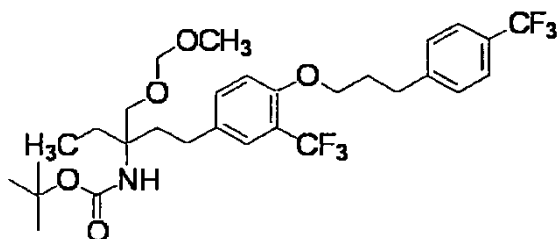
35 **(30-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido [1-etil-3-(4-hidroxi-3-trifluorometilfenil)-1-(metoximetoxi)metil]propilcarbámico (compuesto 30-4)**



El compuesto del Ejemplo de referencia 2-5 (26,3 g) se suspendió en tetrahidrofurano (120 ml), t-butoxido de potasio (5,24 g) se añadió bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 50 min. A la solución mixta se añadió una solución del compuesto 30-3 (6,10 g) en tetrahidrofurano (80 ml) y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h y a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar éster t-butílico de ácido [1-etil-3-(4-benciloxi-3-trifluorometilfenil)-1-(metoximetoxi)metil]alilcarbámico (10,3 g) en forma de un aceite incoloro. La relación isomérica geométrica del compuesto obtenido era de (E:Z = 1:2,8). A una solución de este aceite en 1,4-dioxano (200 ml) se añadió paladio sobre carbón al 10% (con contenido de agua de aproximadamente el 50%, 2 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 9 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto objeto (8,67 g) en forma de un polvo blanco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0,89 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,45 (9H, s), 1,65-1,74 (1H, m), 1,76-1,86 (1H, m), 1,93-1,97 (2H, m), 2,52-2,56 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,57 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,63 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,64 (3H, m), 5,85 (1H, brs), 6,85 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,20 (1H, brd, J = 8,3 Hz), 7,29 (1H, d, J = 1,4 Hz).

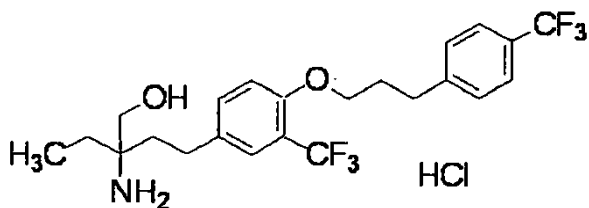
(30-5) Síntesis de éster t-butílico de ácido [1-etil-1-(metoximetoxi)metil-3-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}]propilcarbámico (compuesto 30-5)



A una solución del compuesto 30-4 (500 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron carbonato de potasio (492 mg) y el compuesto 11-2 (381 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (740 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,68-1,88 (2H, m), 1,92-1,99 (2H, m), 2,10-2,16 (2H, m), 2,53-2,58 (2H, m), 2,90 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,38 (3H, s), 3,57 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,63 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,98 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,60 (1H, brs), 4,64 (2H, s), 6,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,25-7,32 (3H, m), 7,38 (1H, brs), 7,52-7,56 (2H, m).

(30-6) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-etil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol (compuesto 30-6)



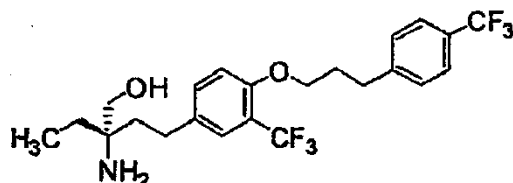
A una solución del compuesto 30-5 (740 mg) en etanol (15 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (550 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 464 [M+H]

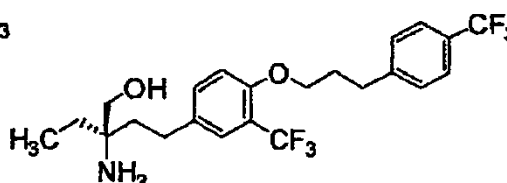
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,58-1,69 (2H, m), 1,70-1,79 (2H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 2,56-2,62 (2H, m), 2,84 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,47 (2H, brs), 4,06 (2H, t, J = 5,9 Hz), 5,45 (1H, brs), 7,17 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,42-7,48 (4H, m), 7,65 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,80 (3H, brs).

Ejemplo 31**Clorhidrato de (S)-2-amino-2-etil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol**

(31-1) Síntesis de (S)-2-amino-2-etil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol (compuesto 31-1-1) y (R)-2-amino-2-etil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol (compuesto 31-1-2)



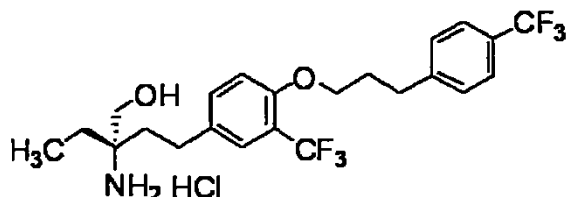
compuesto 31-1-1



compuesto 31-1-2

A una solución del compuesto 30-5 (1,64 g) en etanol (20 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (3,0 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró, cloroformo (50 ml) y solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (50 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar una mezcla (1,18 g) de compuesto 31-1-1 y compuesto 31-1-2. La mezcla (1,18 g) se separó por HPLC usando CHIRALPAK (marca registrada) AD-H (hexano/etanol/isopropilamina) para dar ambos enantiómeros en forma de aceite incoloro. El pico primario con un tiempo de retención más corto tenía la configuración S (0,36 g, compuesto 31-1-1) y el pico secundario con un tiempo de retención más largo tenía la configuración R (0,36 g, compuesto 31-1-2).

(31-2) Síntesis de clorhidrato de (S)-2-amino-2-etil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol (compuesto 31-2)



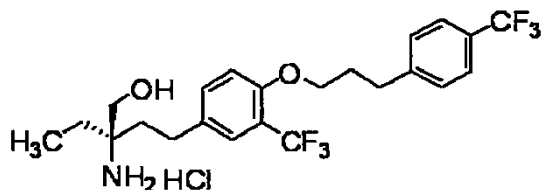
El compuesto 31-1-1 (0,36 g) se disolvió en metanol (5 ml) y cloruro de metileno (10 ml), éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 15 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (370 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 464 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,90 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,58-1,68 (2H, m), 1,70-1,78 (2H, m), 2,04-2,10 (2H, m), 2,56-2,62 (2H, m), 2,84 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,47 (2H, brs), 4,06 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,48 (1H, brs), 7,17 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,42-7,48 (4H, m), 7,65 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,81 (3H, brs).

Ejemplo 32**Clorhidrato de (R)-2-amino-2-etil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol**

(32-1) Síntesis de clorhidrato de (R)-2-amino-2-etil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol (compuesto 32-1)



El compuesto 31-1-2 (0,36 g) se disolvió en metanol (5 ml) y cloruro de metileno (10 ml), éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 15 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (370 mg) en forma de un polvo blanco.

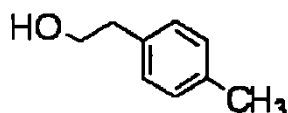
MS (ESI) m/z: 464 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0,90 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,58-1,68 (2H, m), 1,70-1,78 (2H, m), 2,02-2,09 (2H, m), 2,54-2,61 (2H, m), 2,84 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,47 (2H, brs), 4,06 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,48 (1H, brs), 7,17 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,42-7,48 (4H, m), 7,65 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,79 (3H, brs).

Ejemplo 33

5 Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[2-(4-metilfenil)etoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

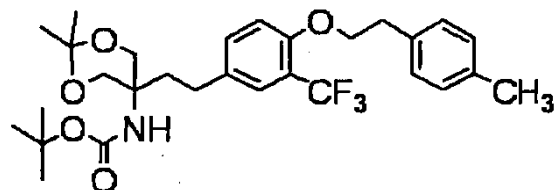
(33-1) Síntesis de 2-(4-metilfenil)-1-etanol (compuesto 33-1)



10 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,40 g) y tetrahidrofurano (40 ml) se añadió gota a gota una solución de éster etílico de 4-metilfenilacetato (5,00 g) en tetrahidrofurano (20 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1,5 h. A la solución de reacción se añadió lentamente gota a gota una solución acuosa saturada de sulfato de sodio para neutralizar la reacción, la solución se filtró y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 - 2:1) para dar el producto objeto (3,96 g) en forma de un aceite incoloro.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,35 (1H, t, J = 5,9 Hz), 2,33 (3H, s), 2,83 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,84 (2H, q, J = 6,3 Hz), 7,12 (4H, s).

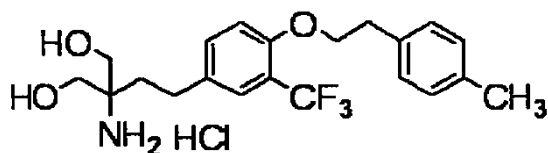
(33-2) Síntesis de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[2-(4-metilfenil)etoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 33-2)



20 Trifenilfosfina (632 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), azodicarboxilato de diisopropilo (solución toluénica al 40%, 1,28 ml), compuesto 33-1 (324 mg) y el compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 - 2:1) para dar el producto objeto (820 mg) en forma de un aceite incoloro.

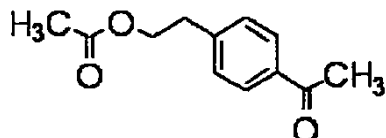
25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,42 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,92-1,97 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,50-2,56 (2H, m), 3,07 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,68 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,83-3,90 (2H, m), 4,16 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,98 (1H, brs), 6,85 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,09-7,20 (4H, m), 7,23-7,26 (1H, m), 7,34 (1H, d, J = 1,8 Hz).

(33-3) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[2-(4-metilfenil)etoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 33-3)



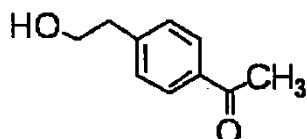
30 El compuesto 33-2 (820 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar un polvo blanco. 90 mg del polvo blanco se purificó por HPLC y éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 10 ml) se añadió el residuo obtenido para dar clorhidrato de. El precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (75 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 398 [M+H]

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,72-1,77 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,56-2,63 (2H, m), 2,98 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,51 (4H, d, J = 4,8 Hz), 4,23 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,39 (2H, brs), 7,10 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,20 (3H, d, J = 7,8 Hz), 7,41-7,45 (2H, m), 7,80 (3H, brs).

Ejemplo 34**Clorhidrato de 2-(2-{4-[2-(4-acetilfenil)etoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-aminopropano-1,3-diol****(34-1) Síntesis de acetato de 4-acetilfenetilo (compuesto 34-1)**

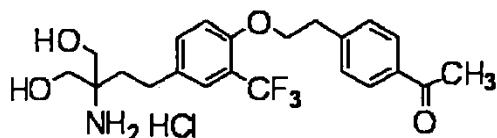
- 5 A una solución de cloruro de aluminio (20,8 g) y 1,2-dicloroetano (100 ml) se añadió cloruro de acetilo (7,39 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 15 min. Una solución de acetato de fenetilo (8,54 g) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. A la solución de reacción se añadió lentamente gota a gota agua helada para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 - 1:1) para dar el producto objeto (8,65 g) en forma de un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,03 (3H, s), 2,60 (3H, s), 3,00 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,31 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,32 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,91 (2H, d, J = 7,7 Hz).

15 (34-2) Síntesis de alcohol 4-acetilfenílico (compuesto 34-2)

- 20 A una solución del compuesto 34-1 (3,65 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadieron solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (40 ml) y metanol (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:2 - 1:3) para dar el producto objeto (2,73 g) en forma de un aceite amarillo.

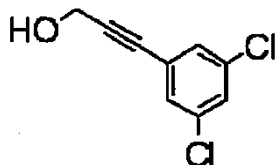
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,39 (1H, t, J = 5,6 Hz), 2,60 (3H, s), 2,94 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,88-3,93 (2H, m), 7,34 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,1 Hz).

25 (34-3) Síntesis de clorhidrato de 2-(2-{4-[2-(4-acetilfenil)etoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-aminopropano-1,3-diol (compuesto 34-3)

- 30 Trifenilfosfina (632 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), azodicarboxilato de diisopropilo (solución toluénica al 40%, 1,28 ml), compuesto 34-2 (391 mg) y el compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en etanol (15 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar un polvo blanco. El polvo blanco se purificó por HPLC, el residuo obtenido se convirtió en clorhidrato por adición de éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 15 ml) y el precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (206 mg) en forma de un polvo blanco.

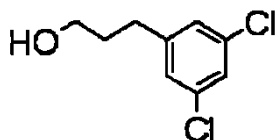
MS (ESI) m/z: 426 [M+H]

- 40 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,72-1,77 (2H, m), 2,56 (3H, s), 2,56-2,63 (2H, m), 3,12 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,51 (4H, d, J = 4,8 Hz), 4,31 (2H, t, J = 6,3 Hz), 5,39 (2H, brs), 7,21 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,43-7,48 (4H, m), 7,82 (3H, brs), 7,89 (2H, d, J = 8,0 Hz).

Ejemplo 35**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3,5-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(35-1) Síntesis de 3-(3,5-diclorofenil)-2-propin-1-ol (compuesto 35-1)**

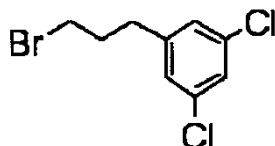
- 5 Una mezcla de 3,5-dicloroyodobenceno (2,50 g), yoduro de cobre (I) (34,9 mg), trifenilfosfina (120 mg), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (189 mg), alcohol propargílico (0,596 ml), diisopropiletamina (6,38 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna
10 de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 - 80:20) para dar el producto objeto (1,73 g) en forma de un sólido marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,68 (1H, t, J = 6,3 Hz), 4,49 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,31-7,33 (3H, m).

(35-2) Síntesis de 3-(3,5-diclorofenil)-1-propanol (compuesto 35-2)

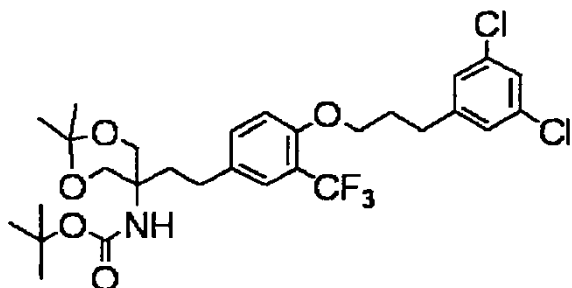
- 15 Una suspensión de compuesto 35-1 (1,73 g) y clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (1,00 g) en tolueno (90 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 60 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 98:2 - 80:20) para dar el producto objeto (1,22 g) en forma de un aceite marrón.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,31 (1H, brs), 1,83-1,90 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,65-3,69 (2H, m), 7,09 (2H, d, J = 1,7 Hz), 7,20 (1H, t, J = 1,8 Hz).

(35-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-3,5-diclorobenceno (compuesto 35-3)

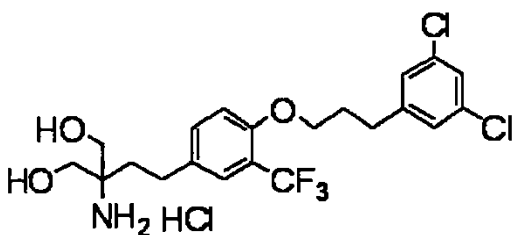
- 25 El compuesto 35-2 (1,23 g) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), trifenilfosfina (1,75 g) y N-bromosuccinimida (1,17 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h y a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (50 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (1,30 g) en forma de un aceite incoloro.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,13-2,17 (2H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,39 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,09 (2H, s), 7,22 (1H, s).

(35-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(3,5-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 35-4)

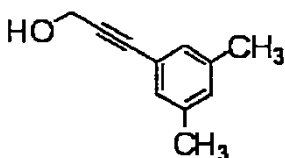
5 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 35-3 (383 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (790 mg) en forma de un aceite incoloro.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,42 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,94-1,99 (2H, m), 2,01-2,11 (2H, m), 2,52-2,57 (2H, m), 2,77-2,82 (2H, m), 3,69 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,89 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,99 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,99 (1H, brs), 6,84 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,09 (2H, brs), 7,20 (1H, brs), 7,26-7,29 (1H, m), 7,38 (1H, brs).

(35-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3,5-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 35-5)

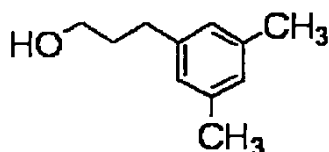
15 El compuesto 35-4 (790 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (590 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z : 466 [M+H]

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,74-1,81 (2H, m), 2,01-2,09 (2H, m), 2,58-2,63 (2H, m), 2,76 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,52 (4H, d, $J = 5,0$ Hz), 4,04 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 5,39 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,27 (1H, s), 7,28 (1H, s), 7,42-7,45 (2H, m), 7,48 (1H, brs), 7,80 (3H, brs).

Ejemplo 36**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3,5-dimetilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(36-1) Síntesis de 3-(3,5-dimetilfenil)-2-propin-1-ol (compuesto 36-1)**

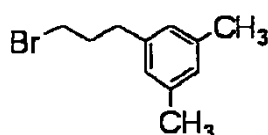
25 Una mezcla de 1-yodo-3,5-dimetilbenceno (5,00 g), yoduro de cobre (I) (82,1 mg), trifenilfosfina (283 mg), aducto de tris(dibencilideno)acetona)dipaladio (0) y cloroformo (446 mg), alcohol propargílico (1,40 ml), diisopropiletamina (15,0 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 98:2 - 90:10) para dar el producto objeto (2,39 g) en forma de un aceite marrón.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,65 (1H, t, $J = 6,1$ Hz), 2,28 (6H, s), 4,48 (2H, d, $J = 6,2$ Hz), 6,96 (1H, brs), 7,07 (2H, brs).

(36-2) Síntesis de 3-(3,5-dimetilfenil)-1-propanol (compuesto 36-2)

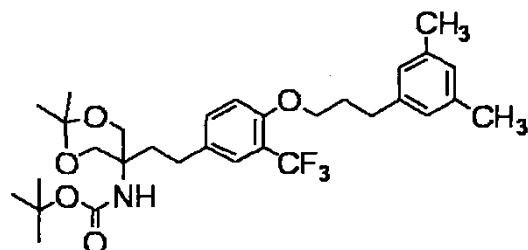
Una solución del compuesto 36-1 (2,39 g) y paladio sobre carbón al 10% (0,50 g) en 1,4-dioxano (40 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto objeto (2,37 g) en forma de un aceite marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,26 (1H, brs), 1,84-1,91 (2H, m), 2,29 (6H, s), 2,63 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,68 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,82-6,83 (3H, m).

(36-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-3,5-dimetilbenceno (compuesto 36-3)

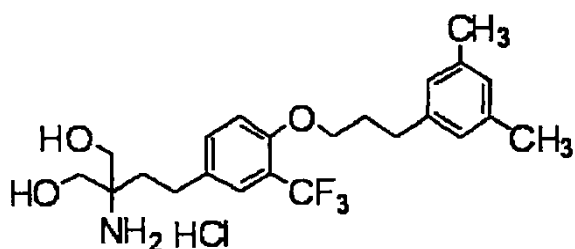
El compuesto 36-2 (2,36 g) se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), trifenilfosfina (4,19 g) y N-bromosuccinimida (2,81 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (2,82 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,12-2,18 (2H, m), 2,29 (6H, s), 2,69 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,40 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,81 (2H, s), 6,85 (1H, s).

(36-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(3,5-dimetilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 36-4)

El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 36-3 (325 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (750 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,28 (6H, s), 2,51-2,56 (2H, m), 2,72-2,76 (2H, m), 3,69 (2H, d, J = 11,8 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,8 Hz), 3,99 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,99 (1H, brs), 6,82-6,85 (4H, m), 7,25-7,27 (1H, m), 7,36 (1H, brs).

(36-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3,5-dimetilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 36-5)

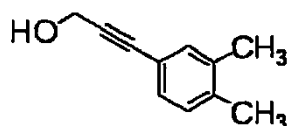
El compuesto 36-4 (750 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (540 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 426 [M+H]

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 2,51 (6H, s), 2,58-2,63 (2H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,51 (4H, d, J = 6,0 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,39 (2H, t, J = 4,8 Hz), 6,79-6,81 (3H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (1H, brs), 7,79 (3H, brs).

Ejemplo 37

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3,4-dimetilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

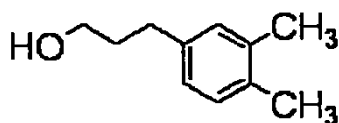
(37-1) Síntesis de 3-(3,4-dimetilfenil)-2-propin-1-ol (compuesto 37-1)



15 Una mezcla de 1-yodo-3,4-dimetilbenceno (5,00 g), yoduro de cobre (I) (82,1 mg), trifenilfosfina (283 mg), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (446 mg), alcohol propargílico (1,40 ml), diisopropilamina (15,0 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 98:2 - 80:20) para dar el producto objeto (2,12 g) en forma de un aceite marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,64 (1H, t, J = 6,2 Hz), 2,23 (3H, s), 2,26 (3H, s), 4,48 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,22 (1H, s).

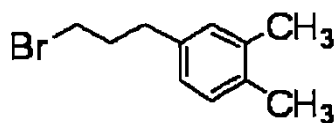
20 (37-2) Síntesis de 3-(3,4-dimetilfenil)-1-propanol (compuesto 37-2)



Una solución del compuesto 37-1 (2,12 g) y paladio sobre carbón al 10% (1,00 g) en 1,4-dioxano (100 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto objeto (2,11 g) en forma de un aceite marrón.

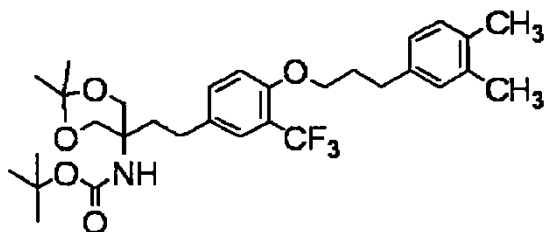
25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,28 (1H, brs), 1,84-1,91 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,68 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,80 (1H, s), 7,05 (1H, d, J = 7,6 Hz).

(37-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-3,4-dimetilbenceno (compuesto 37-3)



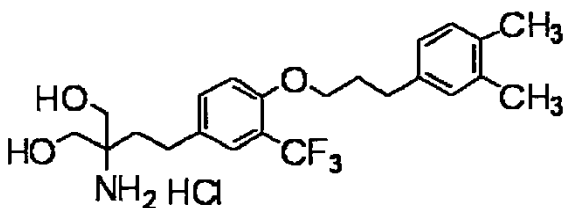
30 El compuesto 37-2 (1,95 g) se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), trifenilfosfina (3,46 g) y N-bromosuccinimida (2,33 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h y a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (2,20 g) en forma de un aceite incoloro.

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,10-2,18 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,71 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,40 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,96 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 7,5 Hz).

(37-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(3,4-dimetilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 37-4)

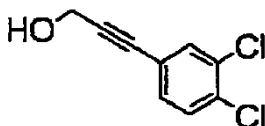
5 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (432 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (427 mg) y el compuesto 37-3 (281 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (640 mg) en forma de un aceite incoloro.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,23 (6H, s), 2,51-2,56 (2H, m), 2,73-2,77 (2H, m), 3,69 (2H, d, J = 11,8 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,8 Hz), 3,99 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,99 (1H, brs), 6,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,97 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,24-7,26 (1H, m), 7,36 (1H, d, J = 1,9 Hz).

(37-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3,4-dimetilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 37-5)

15 El compuesto 37-4 (640 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (470 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 426 [M+H]

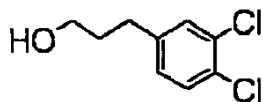
20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 1,95-2,02 (2H, m), 2,17 (6H, s), 2,58-2,63 (2H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,52 (4H, d, J = 4,8 Hz), 4,03 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,39 (2H, t, J = 5,1 Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,96 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,80 (3H, brs).

Ejemplo 38**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(38-1) Síntesis de 3-(3,4-diclorofenil)-2-propin-1-ol (compuesto 38-1)**

25 Una mezcla de 3,4-dicloroyodobenceno (5,00 g), yoduro de cobre (I) (69,8 mg), trifenilfosfina (240 mg), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (378 mg), alcohol propargílico (1,19 ml), diisopropiletamina (12,8 ml) y tetrahidrofurano (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 98:2 - 80:20) para dar el producto objeto (3,21 g) en forma de un sólido marrón pálido.

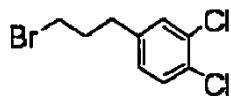
30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,65 (1H, t, J = 6,2 Hz), 4,49 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,52 (1H, d, J = 1,6 Hz).

35

(38-2) Síntesis de 3-(3,4-diclorofenil)-1-propanol (compuesto 38-2)

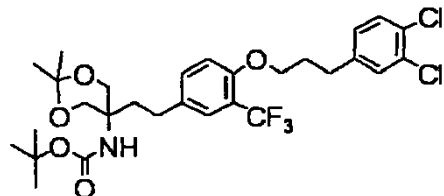
Una suspensión del compuesto 38-1 (3,21 g) y clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (1,60 g) en tolueno (100 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 60 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 98:2 - 80:20) para dar el producto objeto (2,83 g) en forma de un aceite marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,33 (1H, brs), 1,83-1,90 (2H, m), 2,68 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 3,67 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz), 7,29 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 8,1$ Hz).

(38-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-3,4-diclorobenceno (compuesto 38-3)

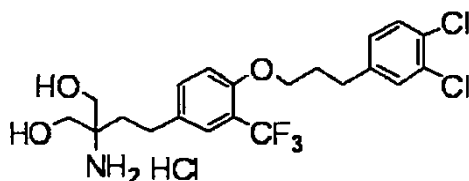
El compuesto 38-2 (2,82 g) se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), trifenilfosfina (4,02 g) y N-bromosuccinimida (2,71 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (3,42 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,10-2,18 (2H, m), 2,75 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,38 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz), 7,30 (1H, d, 1,9 Hz), 7,36 (1H, d, $J = 8,3$ Hz).

(38-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 38-4)

El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 38-3 (383 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (790 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-2,05 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,52-2,56 (2H, m), 2,80 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,69 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,89 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,97 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 5,00 (1H, brs), 6,83 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,03 (1H, dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz), 7,28-7,30 (2H, m), 7,33 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,37-7,38 (1H, m).

(38-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 38-5)

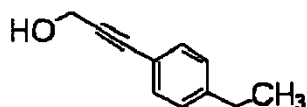
El compuesto 38-4 (790 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (590 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 466 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,73-1,79 (2H, m), 1,99-2,08 (2H, m), 2,58-2,63 (2H, m), 2,75 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,51 (4H, d, $J = 4,5$ Hz), 4,04 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 5,39 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,20 (1H, dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,47-7,49 (2H, m), 7,54 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,76 (3H, brs).

Ejemplo 39

5 Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-etilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

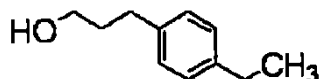
(39-1) Síntesis de 3-(4-etilfenil)-2-propin-1-ol (compuesto 39-1)



Una mezcla de 4-etilyodobenceno (5,00 g), yoduro de cobre (I) (82,1 mg), trifenilfosfina (283 mg), aducto de tris(dibencilideno)acetona)paladio (0) y cloroformo (446 mg), alcohol propargílico (1,40 ml), diisopropiletilamina (15,0 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 98:2 - 80:20) para dar el producto objeto (2,10 g) en forma de un aceite marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,23 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,65 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 2,64 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 4,49 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 7,15 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,36 (2H, d, $J = 7,6$ Hz).

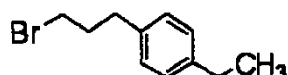
(39-2) Síntesis de 3-(4-etilfenil)-1-propanol (compuesto 39-2)



Una solución del compuesto 39-1 (2,10 g) y paladio sobre carbón al 10% (1,00 g) en 1,4-dioxano (80 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto objeto (1,98 g) en forma de un aceite marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,22 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,29 (1H, brs), 1,85-1,92 (2H, m), 2,62 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 2,68 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 3,68 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 7,12 (4H, s).

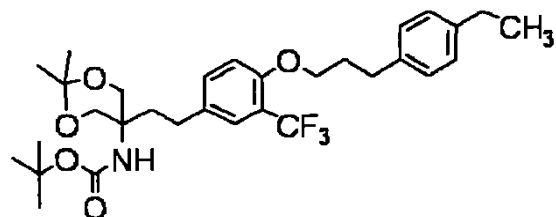
(39-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-4-etilbenceno (compuesto 39-3)



El compuesto 39-2 (1,97 g) se disolvió en cloruro de metileno (40 ml), trifenilfosfina (3,50 g) y N-bromosuccinimida (2,35 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (2,26 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,22 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,10-2,18 (2H, m), 2,62 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 2,75 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,40 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 7,10-7,13 (4H, m).

(39-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(4-etilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 39-4)

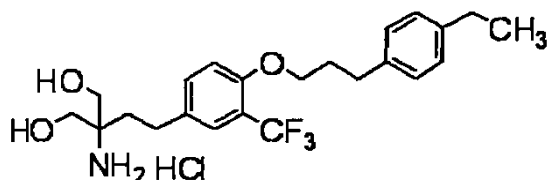


El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 39-3 (325 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se

secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (770 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,20-1,28 (3H, m), 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,04-2,13 (2H, m), 2,51-2,56 (2H, m), 2,58-2,64 (2H, m), 2,77-2,81 (2H, m), 3,69 (2H, d, J = 11,8 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,8 Hz), 3,98 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,99 (1H, brs), 6,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,11 (4H, s), 7,24-7,26 (1H, m), 7,36 (1H, d, J = 1,6 Hz).

(39-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-etilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 39-5)



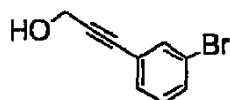
El compuesto 39-4 (770 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (540 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 426 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,51 (3H, t, J = 7,8 Hz), 1,74-1,78 (2H, m), 1,98-2,06 (2H, m), 2,55 (2H, q, J = 7,8 Hz), 2,58-2,64 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,52 (4H, d, J = 4,6 Hz), 4,03 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,40 (2H, t, J = 4,8 Hz), 7,08-7,16 (5H, s), 7,44 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,81 (3H, brs).

Ejemplo 40

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-bromofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

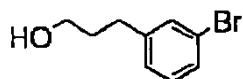
(40-1) Síntesis de 3-(3-bromofenil)-2-propin-1-ol (compuesto 40-1)



Una mezcla de 3-bromoyodobenceno (5,00 g), yoduro de cobre (I) (67,4 mg), trifenilfosfina (232 mg), aducto de tris(dibencilideno)acetona)dipaladio (0) y cloroformo (366 mg), alcohol propargílico (1,15 ml), diisopropilamina (12,3 ml) y tetrahidrofurano (90 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 98:2 - 70:30) para dar el producto objeto (3,42 g) en forma de un aceite marrón.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,67 (1H, t, J = 6,2 Hz), 4,50 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,19 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,36 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,59 (1H, t, J = 1,7 Hz).

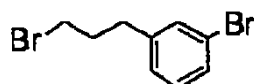
(40-2) Síntesis de 3-(3-bromofenil)-1-propanol (compuesto 40-2)



Una suspensión de compuesto 40-1 (3,42 g) y clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (1,70 g) en tolueno (130 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 60 °C durante 9 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 98:2 - 80:20) para dar el producto objeto (2,79 g) en forma de un aceite marrón.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,28 (1H, t, J = 4,4 Hz), 1,84-1,91 (2H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,65-3,69 (2H, m), 7,11-7,14 (1H, m), 7,16 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,31-7,34 (1H, m), 7,36 (1H, brs).

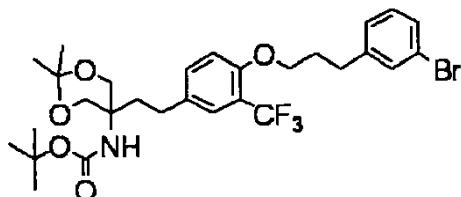
(40-3) Síntesis de 3-bromo-1-(3-bromopropil)benzene (compuesto 40-3)



El compuesto 40-2 (2,78 g) se disolvió en cloruro de metileno (40 ml), trifenilfosfina (3,72 g) y N-bromosuccinimida (2,53 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h y a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (1,34 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,12-2,19 (2H, m), 2,76 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,39 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 7,12-7,18 (2H, m), 7,33-7,35 (2H, m).

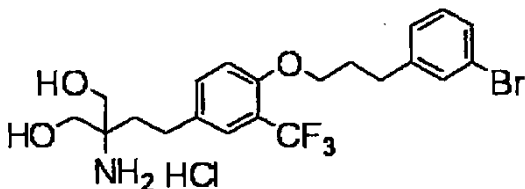
(40-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(3-bromofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 40-4)



El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 40-3 (479 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (980 mg) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,07-2,12 (2H, m), 2,51-2,56 (2H, m), 2,78-2,82 (2H, m), 3,69 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,89 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,98 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 4,99 (1H, brs), 6,84 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,12-7,17 (2H, m), 7,26-7,28 (1H, m), 7,30-7,34 (3H, m).

(40-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-bromofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 40-5)



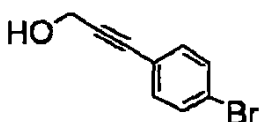
El compuesto 40-4 (980 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (590 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z : 476, 478 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 2,00-2,06 (2H, m), 2,58-2,63 (2H, m), 2,75 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,52 (4H, d, $J = 4,5$ Hz), 4,04 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 5,40 (2H, t, $J = 4,9$ Hz), 7,15-7,28 (3H, m), 7,38-7,46 (3H, m), 7,48 (1H, brs), 7,81 (3H, brs).

Ejemplo 41

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-bromofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

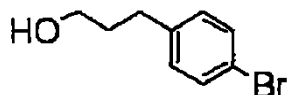
(41-1) Síntesis de 3-(4-bromofenil)-2-propin-1-ol (compuesto 41-1)



Una mezcla de 4-bromoyodobenceno (8,00 g), yoduro de cobre (I) (108 mg), trifenilfosfina (372 mg), aducto de tris(dibencilideno)acetonadipaladio (0) y cloroformo (586 mg), alcohol propargílico (1,84 ml), diisopropiletamina (19,7 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 98:2 - 90:10) para dar el producto objeto (4,34 g) en forma de un aceite marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,64 (1H, t, J = 6,2 Hz), 4,48 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,4 Hz).

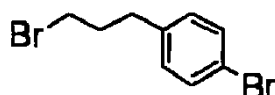
(41-2) Síntesis de 3-(4-bromofenil)-1-propanol (compuesto 41-2)



5 Una suspensión de compuesto 41-1 (4,34 g) y clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (2,50 g) en tolueno (170 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 60 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 98:2 - 70:30) para dar el producto objeto (3,62 g) en forma de un aceite marrón.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,28 (1H, brs), 1,83-1,90 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,2 Hz).

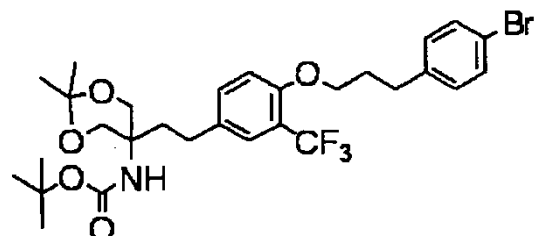
(41-3) Síntesis de 4-bromo-1-(3-bromopropil)benceno (compuesto 41-3)



15 El compuesto 41-2 (3,63 g) se disolvió en cloruro de metileno (40 ml), trifenilfosfina (4,88 g) y N-bromosuccinimida (3,31 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h y a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (1,87 g) en forma de un aceite incoloro.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,10-2,17 (2H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,38 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,41 (2H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz).

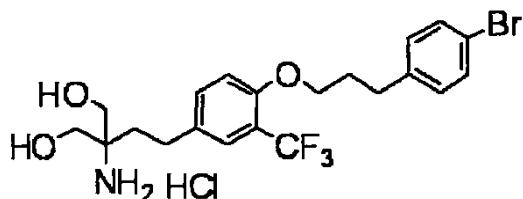
(41-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(4-bromofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 41-4)



25 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 41-3 (447 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (820 mg) en forma de un sólido blanco.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,06-2,10 (2H, m), 2,51-2,56 (2H, m), 2,77-2,81 (2H, m), 3,69 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,96 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,00 (1H, brs), 6,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,05-7,09 (2H, m), 7,24-7,27 (1H, m), 7,36-7,43 (3H, m).

(41-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-bromofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 41-5)



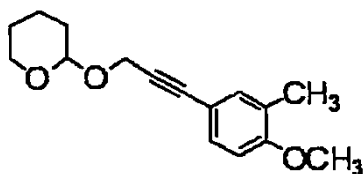
El compuesto 41-4 (820 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (600 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 476, 478 [M+H]

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 1,97-2,04 (2H, m), 2,58-2,63 (2H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,52 (4H, d, J = 4,7 Hz), 4,03 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,39 (2H, t, J = 4,9 Hz), 7,14-7,18 (3H, m), 7,42-7,48 (4H, m), 7,83 (3H, brs).

Ejemplo 42

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-metoxi-3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

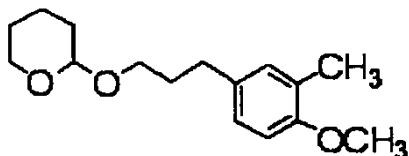
(42-1) Síntesis de 1-(4-metoxi-3-metilfenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1-propino (compuesto 42-1)



10 Una mezcla de 4-bromo-2-metilanol (3,02 g), carbonato de cesio (12,7 g), 2-(2-propiniloxi)tetrahidropirano (3,16 ml), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (429 mg), dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) (77,8 mg) y acetonitrilo (100 ml) se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 - 90:10) para dar el producto objeto (1,76 g) en forma de un aceite marrón pálido.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,54-1,70 (4H, m), 1,73-1,90 (2H, m), 2,17 (3H, s), 3,54-3,59 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,85-3,92 (1H, m), 4,44 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,50 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,90 (1H, t, J = 3,4 Hz), 6,74 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,24 (1H, s), 7,28 (1H, dd, J = 1,7, 8,2 Hz).

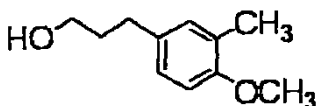
(42-2) Síntesis de 1-(4-metoxi-3-metilfenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propano (compuesto 42-2)



Una solución del compuesto 42-1 (1,76 g) y paladio sobre carbón al 10% (0,90 g) en 1,4-dioxano (25 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto objeto (1,78 g) en forma de un aceite amarillo.

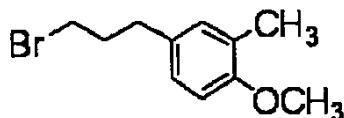
25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,51-1,61 (4H, m), 1,70-1,76 (1H, m), 1,81-1,92 (3H, m), 2,19 (3H, s), 2,55-2,68 (2H, m), 3,40 (1H, dt, J = 9,9, 6,4 Hz), 3,47-3,53 (1H, m), 3,76 (1H, dt, J = 9,6, 6,5 Hz), 3,80 (3H, s), 3,85-3,91 (1H, m), 4,58 (1H, t, J = 3,6 Hz), 6,73-6,76 (1H, m), 6,97-6,99 (2H, m).

(42-3) Síntesis de 3-(4-metoxi-3-metilfenil)-1-propanol (compuesto 42-3)



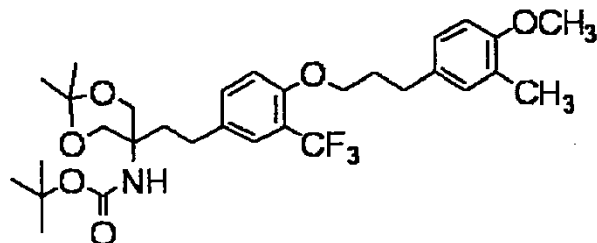
30 Una solución del compuesto 42-2 (1,78 g) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (17,0 mg) en metanol (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y metanol se evaporó a presión reducida. Se añadió agua a la mezcla obtenida y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto objeto (1,03 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,26 (1H, brs), 1,83-1,90 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,62 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,81 (3H, s), 6,75 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,97-6,99 (2H, m).

(42-4) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-4-metoxi-3-metilbenceno (compuesto 42-4)

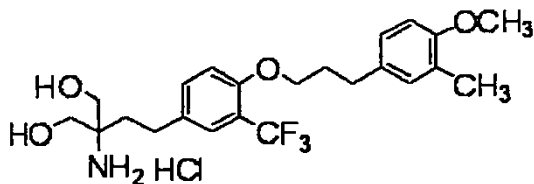
El compuesto 42-3 (860 mg) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), trifetilfosfina (1,39 g) y N-bromosuccinimida (0,934 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h y a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (50 ml) se añadió y el óxido de trifetilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (800 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,09-2,16 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,68 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,39 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,81 (3H, s), 6,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,96-6,99 (2H, m).

(42-5) Síntesis de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(4-metoxi-3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 42-5)

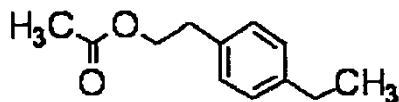
El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 42-4 (348 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (810 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,51-2,55 (2H, m), 2,71-2,75 (2H, m), 3,69 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,80 (3H, s), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,98 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,99 (1H, brs), 6,72-6,76 (1H, m), 6,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,96-6,99 (2H, m), 7,24-7,26 (1H, m), 7,36 (1H, d, J = 1,6 Hz).

(42-6) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-metoxi-3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 42-6)

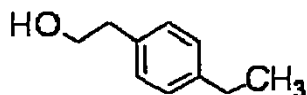
El compuesto 42-5 (810 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (570 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 442 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,78 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,58-2,66 (4H, m), 3,52 (4H, d, J = 4,5 Hz), 3,73 (3H, s), 4,02 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,39 (2H, t, J = 4,9 Hz), 6,80-6,83 (1H, m), 6,94-6,96 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,80 (3H, brs).

Ejemplo 43**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[2-(4-etilfenil)etoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(43-1) Síntesis de 4-etilacetato de fenetilo (compuesto 43-1)**

- 5 A una solución del compuesto 34-1 (5,00 g) en cloruro de metileno (20 ml) se añadieron ácido trifluoroacético (20 ml) y trietilsilano (12 ml) y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 30:1 - 10:1) para dar el producto objeto (5,32 g) en forma de un aceite incoloro.

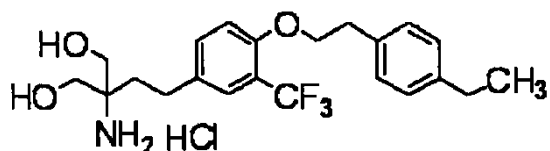
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,22 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,04 (3H, s), 2,63 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,26 (2H, t, J = 7,0 Hz), 7,14 (4H, s).

(43-2) Síntesis de alcohol 4-etilfenílico (compuesto 43-2)

- 15 A una solución del compuesto 43-1 (5,32 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadieron solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (40 ml) y metanol (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 - 1:1) para dar el producto objeto (3,35 g) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,21-1,26 (3H, m), 1,37 (1H, t, J = 5,9 Hz), 2,60-2,66 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,85 (2H, q, J = 6,3 Hz), 7,15 (4H, s).

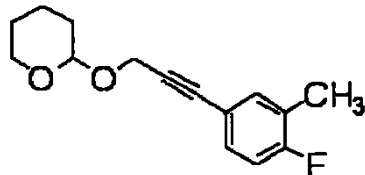
- 25 **(43-3) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[2-(4-etilfenil)etoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 43-3)**



- 30 Trifenilfosfina (632 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), azodicarboxilato de diisopropilo (solución toluénica al 40%, 1,28 ml), compuesto 43-2 (356 mg) y el compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en etanol (15 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (360 mg) en forma de un polvo blanco.

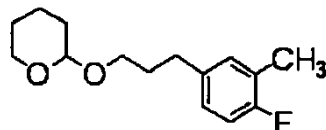
MS (ESI) m/z: 412 [M+H]

- 35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,15 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,73-1,78 (2H, m), 2,50-2,62 (4H, m), 2,99 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,51 (4H, d, J = 4,7 Hz), 4,23 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,39 (2H, t, J = 4,9 Hz), 7,13 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,18-7,23 (3H, m), 7,42-7,45 (2H, m), 7,81 (3H, brs).

Ejemplo 44**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-fluoro-3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(44-1) Síntesis de 1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1-propino (compuesto 44-1)**

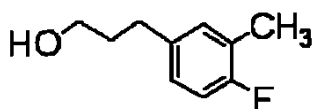
- 5 Una mezcla de 5-bromo-2-fluorotolueno (10,0 g), carbonato de cesio (45,0 g), 2-(2-propiniloxi)tetrahidropirano (11,2 ml), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (1,51 g), dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) (274 mg) y acetonitrilo (300 ml) se agitó a 85 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 98:2 - 90:10) para dar el producto objeto (8,08 g) en forma de un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,53-1,70 (4H, m), 1,73-1,90 (2H, m), 2,24 (3H, d, J = 1,4 Hz), 3,54-3,59 (1H, m), 3,86-3,92 (1H, m), 4,43 (1H, d, J = 15,8 Hz), 4,49 (1H, d, J = 15,8 Hz), 4,89 (1H, t, J = 3,4 Hz), 6,93 (1H, t, J = 8,9 Hz), 7,23-7,30 (2H, m).

(44-2) Síntesis de 1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propano (compuesto 44-2)

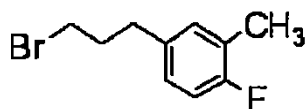
- 15 Una solución del compuesto 44-1 (8,08 g) y paladio sobre carbón al 10% (2,02 g) en 1,4-dioxano (150 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 9 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto objeto (8,07 g) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,51-1,63 (4H, m), 1,70-1,76 (1H, m), 1,80-1,92 (3H, m), 2,24 (3H, d, J = 1,4 Hz), 2,58-2,70 (2H, m), 3,39 (1H, dt, J = 9,6, 6,6 Hz), 3,47-3,53 (1H, m), 3,76 (1H, dt, J = 9,5, 6,7 Hz), 3,84-3,90 (1H, m), 4,57 (1H, t, J = 3,5 Hz), 6,89 (1H, t, J = 8,9 Hz), 6,94-7,01 (2H, m).

(44-3) Síntesis de 3-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-propanol (compuesto 44-3)

- 25 Una solución del compuesto 44-2 (8,07 g) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (15,0 mg) en metanol (120 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A la mezcla de reacción se añadió hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y metanol se evaporó a presión reducida. Se añadió agua a la mezcla obtenida y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto objeto (5,48 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

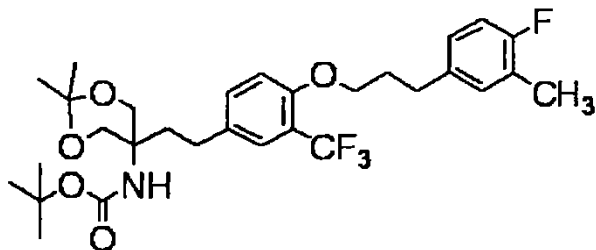
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,28 (1H, brs), 1,82-1,89 (2H, m), 2,25 (3H, d, J = 1,4 Hz), 2,64 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,2 Hz), 6,90 (1H, t, J = 8,9 Hz), 6,94-7,01 (2H, m).

(44-4) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-4-fluoro-3-metilbenceno (compuesto 44-4)

- 35 El compuesto 44-3 (5,47 g) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), trifetilfosfina (9,39 g) y N-bromosuccinimida (6,37 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h y a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifetilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (3,10 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,09-2,16 (2H, m), 2,25 (3H, d, $J = 1,5$ Hz), 2,71 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,38 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 6,88-7,00 (3H, m).

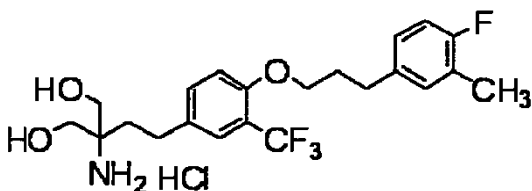
(44-5) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(4-fluoro-3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 44-5)



5 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 44-4 (331 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (800 mg) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,23 (3H, d, $J = 1,7$ Hz), 2,51-2,56 (2H, m), 2,75 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,69 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,88 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,97 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 4,99 (1H, brs), 6,82-7,00 (4H, m), 7,25-7,26 (1H, m), 7,37 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

(44-6) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-fluoro-3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 44-6)



El compuesto 44-5 (800 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (540 mg) en forma de un polvo blanco.

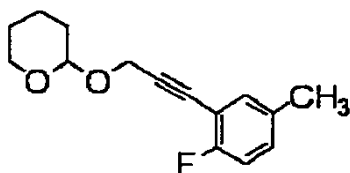
20 MS (ESI) m/z : 430 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,73-1,78 (2H, m), 1,97-2,03 (2H, m), 2,19 (3H, brs), 2,58-2,63 (2H, m), 2,69 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,51 (4H, d, $J = 4,2$ Hz), 4,03 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 5,38 (2H, brs), 7,01-7,03 (2H, m), 7,10 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,48 (1H, brs), 7,76 (3H, brs).

Ejemplo 45

25 **Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2-fluoro-5-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol**

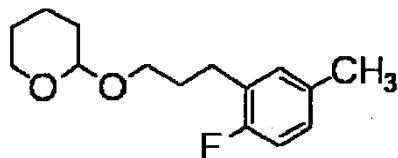
(45-1) Síntesis de 1-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1-propino (compuesto 45-1)



30 Una mezcla de 3-bromo-4-fluorotolueno (10,0 g), carbonato de cesio (45,0 g), 2-(2-propiniloxtetrahidropirano (11,2 ml), 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (1,51 g), dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) (274 mg) y acetonitrilo (250 ml) se agitó a 90 °C durante 11 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 95:5) para dar el producto objeto (8,32 g) en forma de un aceite marrón pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,52-1,70 (4H, m), 1,74-1,90 (2H, m), 2,29 (3H, s), 3,55-3,59 (1H, m), 3,87-3,92 (1H, m), 4,49 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 4,53 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 4,92 (1H, t, $J = 3,4$ Hz), 6,94 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,06-7,10 (1H, m), 7,24 (1H, dd, $J = 2,0, 6,6$ Hz).

(45-2) Síntesis de 1-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propano (compuesto 45-2)



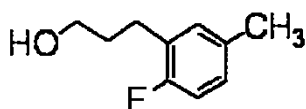
5

Una solución del compuesto 45-1 (8,32 g) y paladio sobre carbón al 10% (2,00 g) en 1,4-dioxano (40 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto objeto (8,32 g) en forma de un aceite incoloro.

10

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,51-1,63 (4H, m), 1,70-1,76 (1H, m), 1,80-1,94 (3H, m), 2,28 (3H, s), 2,63-2,76 (2H, m), 3,40 (1H, dt, $J = 9,6, 6,6$ Hz), 3,47-3,53 (1H, m), 3,78 (1H, dt, $J = 9,6, 6,6$ Hz), 3,85-3,90 (1H, m), 4,58 (1H, t, $J = 3,5$ Hz), 6,87 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 6,92-6,96 (1H, m), 7,00 (1H, dd, $J = 1,6, 7,4$ Hz).

(45-3) Síntesis de 3-(2-fluoro-5-metilfenil)-1-propanol (compuesto 45-3)



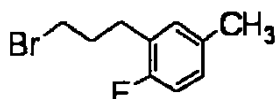
15

Una solución del compuesto 45-2 (8,32 g) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (20,0 mg) en metanol (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. A la mezcla de reacción se añadió hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y metanol se evaporó a presión reducida. Se añadió agua a la mezcla obtenida y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto objeto (5,53 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

20

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,34 (1H, t, $J = 4,5$ Hz), 1,84-1,91 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,70 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,65-3,69 (2H, m), 6,86-6,91 (1H, m), 6,94-6,96 (1H, m), 6,98-7,00 (1H, m).

(45-4) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-2-fluoro-5-metilbenceno (compuesto 45-4)



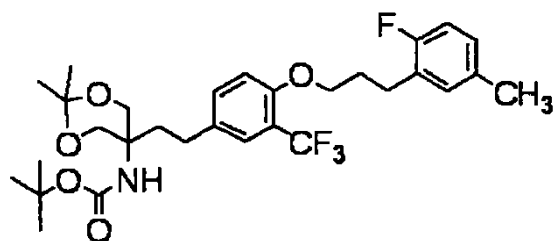
25

El compuesto 45-3 (5,54 g) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), trifetilfosfina (9,49 g) y N-bromosuccinimida (6,44 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h y a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifetilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (3,78 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

30

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,12-2,19 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,76 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,41 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 6,87-6,92 (1H, m), 6,95-7,00 (2H, m).

(45-5) Síntesis de éster t-butilico de ácido [5-(2-{4-[3-(2-fluoro-5-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 45-5)



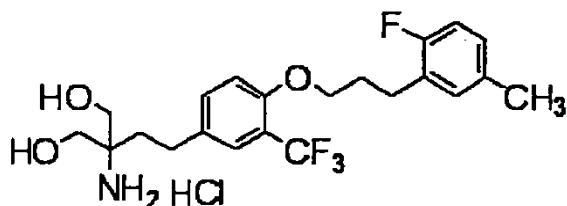
35

El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 45-4 (331 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se

secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 - 2:1) para dar el producto objeto (640 mg) en forma de un sólido blanco.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,04-2,13 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,51-2,56 (2H, m), 2,80 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,69 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,89 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,00 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 4,99 (1H, brs), 6,84-6,90 (2H, m), 6,93-6,98 (2H, m), 7,25-7,26 (1H, m), 7,37 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

(45-6) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2-fluoro-5-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 45-6)



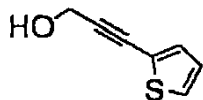
10 El compuesto 45-5 (640 mg) se disolvió en etanol (15 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (480 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z : 430 [M+H]

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 1,97-2,01 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,59-2,64 (2H, m), 2,71-2,76 (2H, m), 3,52 (4H, d, $J = 4,4$ Hz), 4,08 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 5,40 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 7,00-7,08 (3H, m), 7,17 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,45 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,48 (1H, brs), 7,83 (3H, brs).

Ejemplo 46

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2-tienil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

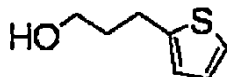
(46-1) Síntesis de 3-(2-tienil)-2-propin-1-ol (compuesto 46-1)



20 Una mezcla de 2-yodotieno (5,00 g), yoduro de cobre (I) (91 mg), trifenilfosfina (315 mg), aducto de tris(dibencilideno)acetona)dipaladio (0) y cloroformo (497 mg), alcohol propargílico (1,54 ml), diisopropiletamina (16,6 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 - 2:1) para dar el producto objeto (1,45 g) en forma de un aceite marrón.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,66 (1H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,51 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 6,96-6,99 (1H, m), 7,21-7,22 (1H, m), 7,27 (1H, s).

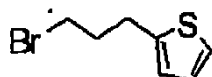
(46-2) Síntesis de 3-(2-tienil)-1-propanol (compuesto 46-2)



30 Una solución del compuesto 46-1 (1,45 g) y paladio sobre carbón al 10% (1,00 g) en acetato de etilo (30 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 23 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para dar el producto objeto (1,29 g) en forma de un aceite amarillo.

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,31 (1H, brs), 1,91-1,99 (2H, m), 2,95 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,71 (2H, brs), 6,81 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 6,91-6,93 (1H, m), 7,11-7,13 (1H, m).

(46-3) Síntesis de 2-(3-bromopropil)tieno (compuesto 46-3)

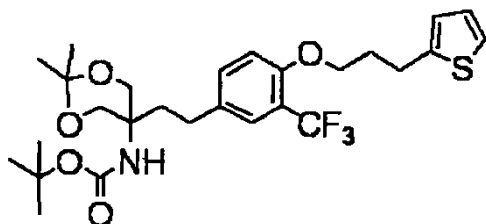


El compuesto 46-2 (1,29 g) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), trifenilfosfina (2,62 g) y N-bromosuccinimida (1,76 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. La

mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (50 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (760 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,17-2,25 (2H, m), 3,02 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,43 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 6,84 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 6,92-6,94 (1H, m), 7,13-7,15 (1H, m).

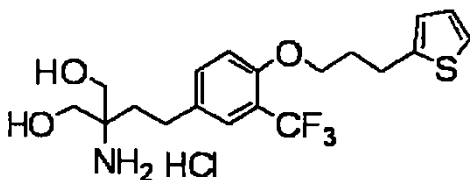
(46-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(2-tienil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 46-4)



- 10 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (493 mg) y el compuesto 46-3 (293 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (740 mg) en forma de un aceite amarillo.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,10-2,21 (2H, m), 2,51-2,56 (2H, m), 3,06 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,69 (2H, d, $J = 11,8$ Hz), 3,89 (2H, d, $J = 11,8$ Hz), 4,02 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 4,99 (1H, brs), 6,80 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 6,85 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,91 (1H, dd, $J = 5,1, 3,5$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 7,26-7,27 (1H, m), 7,36 (1H, brd, $J = 1,4$ Hz).

- 20 **(46-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2-tienil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 46-5)**



- 25 El compuesto 46-4 (740 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar un polvo blanco. El polvo blanco se purificó por HPLC, el residuo obtenido se convirtió en clorhidrato por adición de éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 15 ml) y el precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (360 mg) en forma de un polvo blanco.

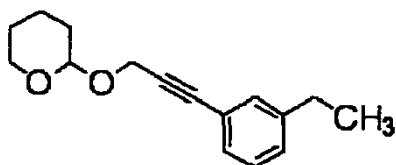
MS (ESI) m/z : 404 [M+H]

- 30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 2,59-2,63 (2H, m), 2,96 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,52 (4H, d, $J = 4,6$ Hz), 4,08 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 5,39 (2H, t, $J = 4,9$ Hz), 6,85 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 6,93-6,95 (1H, m), 7,17 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,31-7,33 (1H, m), 7,44 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,48 (1H, s), 7,82 (3H, brs).

Ejemplo 47

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-etilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

(47-1) Síntesis de 1-(3-etilfenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1-propino (compuesto 47-1)

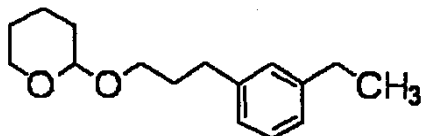


- 35 Una mezcla de 1-bromo-3-etilbenceno (9,79 g), carbonato de cesio (45,0 g), 2-(2-propiniloxtetrahidropirano (11,2 ml), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (1,51 g), dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) (274 mg) y

acetonitrilo (300 ml) se agitó a 90 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 95:5) para dar el producto objeto (5,25 g) en forma de un aceite amarillo.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,22 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,53-1,71 (4H, m), 1,74-1,91 (2H, m), 2,62 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,54-3,60 (1H, m), 3,87-3,92 (1H, m), 4,46 (1H, d, J = 15,7 Hz), 4,51 (1H, d, J = 15,7 Hz), 4,91 (1H, t, J = 3,4 Hz), 7,14-7,16 (1H, m), 7,22 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,26-7,28 (1H, m), 7,30 (1H, brs).

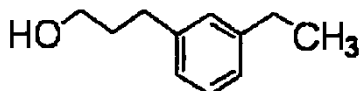
(47-2) Síntesis de 1-(3-etilfenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propano (compuesto 47-2)



- 10 Una solución del compuesto 47-1 (5,25 g) y paladio sobre carbón al 10% (1,06 g) en 1,4-dioxano (120 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto objeto (5,31 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,23 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,51-1,63 (4H, m), 1,69-1,76 (1H, m), 1,81-1,88 (1H, m), 1,93 (2H, quint, J = 7,1 Hz), 2,62 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,63-2,75 (2H, m), 3,41 (1H, dt, J = 9,7, 6,6 Hz), 3,47-3,53 (1H, m), 3,78 (1H, dt, J = 9,8, 6,5 Hz), 3,85-3,91 (1H, m), 4,58 (1H, t, J = 3,6 Hz), 7,00-7,04 (3H, m), 7,20 (1H, t, J = 7,4 Hz).

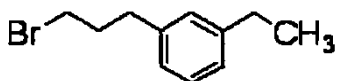
(47-3) Síntesis de 3-(3-etilfenil)-1-propanol (compuesto 47-3)



- 20 Una solución del compuesto 47-2 (5,31 g) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (10,0 mg) en metanol (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. A la mezcla de reacción se añadió hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y metanol se evaporó a presión reducida. Se añadió agua a la mezcla obtenida y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto objeto (3,53 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,23 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,28 (1H, brs), 1,86-1,94 (2H, m), 2,63 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,69 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,68 (2H, m), 7,01-7,04 (3H, m), 7,19-7,23 (1H, m).

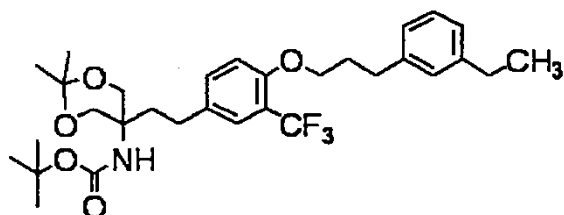
25 **(47-4) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-3-etilbenzo (compuesto 47-4)**



- 30 El compuesto 47-3 (3,53 g) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), trifetilfosfina (6,19 g) y N-bromosuccinimida (4,20 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifetilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (4,29 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,23 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,14-2,20 (2H, m), 2,63 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,75 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,40 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,00-7,05 (3H, m), 7,21 (1H, t, J = 7,4 Hz).

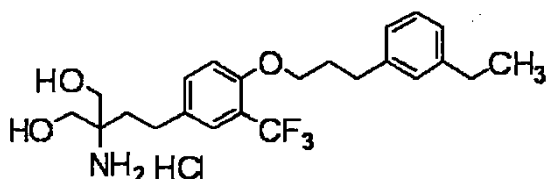
35 **(47-5) Síntesis de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(3-etilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 47-5)**



El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 47-4 (325 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (790 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,20 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,99 (2H, m), 2,08-2,12 (2H, m), 2,51-2,56 (2H, m), 2,61 (2H, q, J = 7,7 Hz), 2,80 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,69 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,99 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,98 (1H, brs), 6,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,00-7,03 (3H, m), 7,20 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,24-7,26 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 1,9 Hz).

10 **(47-6) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-etilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 47-6)**



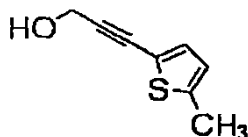
El compuesto 47-5 (790 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (570 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 426 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,13 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,74-1,79 (2H, m), 1,98-2,02 (2H, m), 2,50-2,63 (4H, m), 2,71 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,52 (4H, d, J = 4,3 Hz), 4,03 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,39 (2H, brs), 6,98-7,02 (3H, m), 7,14-7,20 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (1H, s), 7,82 (3H, brs).

Ejemplo 48

20 **Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(5-metil-2-tienil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol**

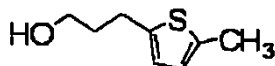
(48-1) Síntesis de 3-(5-metil-2-tienil)-2-propin-1-ol (compuesto 48-1)



Una mezcla de 2-yodo-5-metil-tiofeno (5,00 g), yoduro de cobre (I) (82 mg), trifetilfosfina (286 mg), aducto de tris(dibencilideno)acetona)dipaladio (0) y cloroformo (445 mg), alcohol propargílico (1,91 ml), diisopropiletilamina (15,1 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 - 2:1) para dar el producto objeto (1,48 g) en forma de un aceite marrón.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,64 (1H, t, J = 6,2 Hz), 2,46 (3H, s), 4,49 (2H, d, J = 6,1 Hz), 6,62 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,02 (1H, d, J = 3,6 Hz).

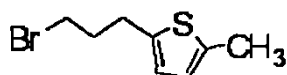
(48-2) Síntesis de 3-(5-metil-2-tienil)-1-propanol (compuesto 48-2)



Una solución del compuesto 48-1 (1,48 g) y paladio sobre carbón al 10% (1,00 g) en acetato de etilo (30 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 - 1:1) para dar el producto objeto (1,23 g) en forma de un aceite marrón.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,28 (1H, brs), 1,87-2,05 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,85 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,67-3,73 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,58 (1H, d, J = 3,2 Hz).

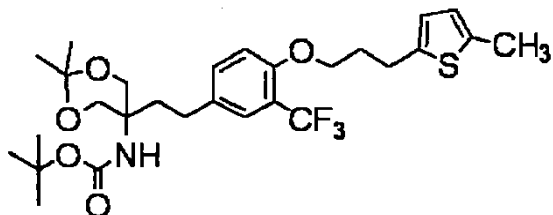
(48-3) Síntesis de 2-(3-bromopropil)-5-metil-tiofeno (compuesto 48-3)



El compuesto 48-2 (1,23 g) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), trifenilfosfina (2,27 g) y N-bromosuccinimida (1,54 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (50 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (650 mg) en forma de un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,13-2,20 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,92 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,43 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,55 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,60 (1H, d, J = 3,4 Hz).

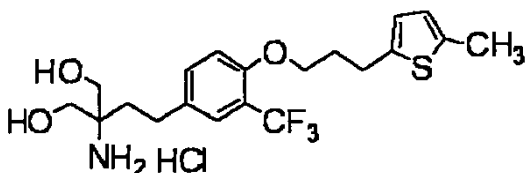
(48-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(5-metil-2-tienil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 48-4)



El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (493 mg) y el compuesto 48-3 (313 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (710 mg) en forma de un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,09-2,19 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,51-2,56 (2H, m), 2,97 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,69 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,02 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,99 (1H, brs), 6,53 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,56 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,25-7,26 (1H, m), 7,36 (1H, d, J = 1,6 Hz).

(48-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(5-metil-2-tienil)propoxil]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 48-5)



El compuesto 48-4 (710 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar un polvo blanco. El polvo blanco se purificó por HPLC, el residuo obtenido se convirtió en clorhidrato por adición de éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 15 ml) y el precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (480 mg) en forma de un polvo blanco.

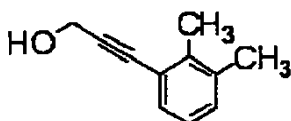
MS (ESI) m/z: 418 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 1,98-2,04 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,59-2,64 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,52 (4H, d, J = 4,6 Hz), 4,07 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,40 (2H, t, J = 4,9 Hz), 6,59 (2H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (1H, s), 7,85 (3H, brs).

Ejemplo 49

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2,3-dimetilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

(49-1) Síntesis de 3-(2,3-dimetilfenil)-2-propin-1-ol (compuesto 49-1)

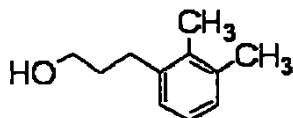


Una mezcla de 1-yodo-2,3-dimetilbenceno (5,00 g), yoduro de cobre (I) (82,1 mg), trifenilfosfina (283 mg), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (446 mg), alcohol propargílico (1,40 ml), diisopropiletilamina (15,0

ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 - 70:30) para dar el producto objeto (1,91 g) en forma de un aceite marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,66 (1H, t, J = 6,2 Hz), 2,27 (3H, s), 2,38 (3H, s), 4,54 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,04 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,6 Hz).

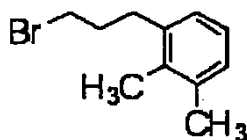
(49-2) Síntesis de 3-(2,3-dimetilfenil)-1-propanol (compuesto 49-2)



Una solución del compuesto 49-1 (1,91 g) y paladio sobre carbón al 10% (0,95 g) en 1,4-dioxano (80 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto objeto (1,93 g) en forma de un aceite marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,29 (1H, t, J = 5,0 Hz), 1,80-1,88 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,71-2,74 (2H, m), 3,69-3,73 (2H, m), 6,99-7,06 (3H, m).

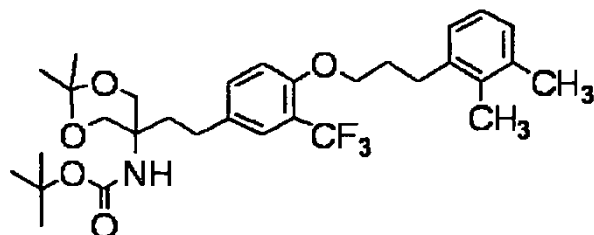
(49-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-2,3-dimetilbenceno (compuesto 49-3)



El compuesto 49-2 (1,83 g) se disolvió en cloruro de metileno (40 ml), trifenilfosfina (3,25 g) y N-bromosuccinimida (2,18 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (2,12 g) en forma de un aceite incoloro.

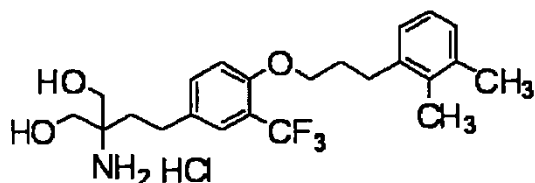
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,96-2,03 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,71 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,55 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,97-7,00 (3H, m).

(49-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(2,3-dimetilfenil)propoxil-3-trifluorometilfenil]etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 49-4)



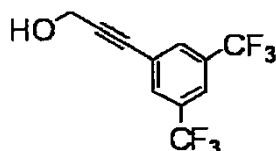
El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 49-3 (325 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (670 mg) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,32 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,40 (9H, s), 1,88-1,95 (4H, m), 2,15 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,45-2,50 (2H, m), 2,72-2,78 (2H, m), 3,66 (2H, d, J = 11,6 Hz), 3,88 (2H, d, J = 11,3 Hz), 4,07 (2H, t, J = 5,7 Hz), 6,65 (1H, brs), 6,94-7,01 (3H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,37-7,40 (1H, m), 7,40 (1H, s).

(49-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2,3-dimetilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 49-5)

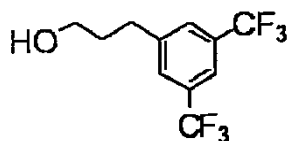
El compuesto 49-4 (670 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (490 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 426 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,75-1,79 (2H, m), 1,89-1,96 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,58-2,63 (2H, m), 2,76 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,52 (4H, d, J = 5,1 Hz), 4,08 (2H, t, J = 5,8 Hz), 5,40 (2H, t, J = 5,0 Hz), 6,94-6,99 (3H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (1H, s), 7,82 (3H, brs).

10 Ejemplo 50**Clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-{3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]propoxi}-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol****(50-1) Síntesis de 3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-propin-1-ol (compuesto 50-1)**

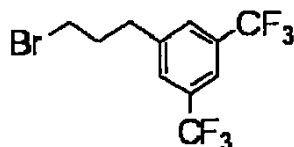
Una mezcla de 1-yodo-3,5-bis(trifluorometil)benceno (5,00 g), yoduro de cobre (I) (56,0 mg), trifenilfosfina (193 mg), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (304 mg), alcohol propargílico (0,954 ml), diisopropiletilamina (10,2 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 80:20) para dar el producto objeto (3,81 g) en forma de un aceite marrón.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,76 (1H, t, J = 6,3 Hz), 4,53 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,82 (1H, brs), 7,87 (2H, brs).

(50-2) Síntesis de 3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-propanol (compuesto 50-2)

Una solución del compuesto 50-1 (3,81 g) y paladio sobre carbón al 10% (1,50 g) en 1,4-dioxano (60 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto objeto (3,47 g) en forma de un aceite marrón.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,36 (1H, brs), 1,90-1,97 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,71 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,66 (2H, brs), 7,72 (1H, brs).

30 (50-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-3,5-bis(trifluorometil)benceno (compuesto 50-3)

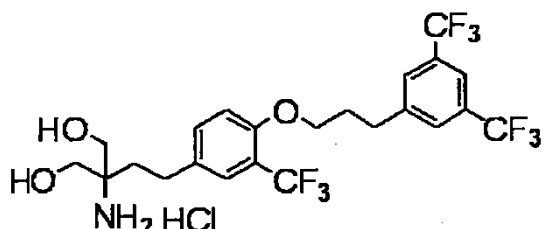
El compuesto 50-2 (3,48 g) se disolvió en cloruro de metileno (45 ml), trifenilfosfina (3,73 g) y N-bromosuccinimida (2,5 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico se añadió y el

35

óxido de trifetilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (3,27 g) en forma de un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,18 (2H, quint, $J = 6,8$ Hz), 2,92 (2H, t, $J = 7,9$ Hz), 3,53 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,93 (1H, s), 7,98 (2H, s).

5 **(50-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-{3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]propoxi}-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol (compuesto 50-4)**



10 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 50-3 (480 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El aceite amarillo pálido obtenido se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (630 mg) en forma de un polvo blanco.

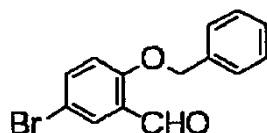
15 MS (ESI) m/z : 534 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,73-1,78 (2H, m), 2,10-2,13 (2H, m), 2,57-2,61 (2H, m), 2,95 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,51 (4H, d, $J = 5,1$ Hz), 4,05 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 5,39 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,47 (1H, s), 7,77 (3H, brs), 7,92 (3H, s).

Ejemplo 51

20 **Clorhidrato de 2-amino-2-[2-[3-difluorometil-4-(3-fenilpropoxi)fenil]etil]propano-1,3-diol**

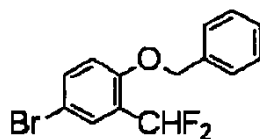
(51-1) Síntesis de 2-benciloxi-5-bromobenzaldehído (compuesto 51-1)



25 A una suspensión de 5-bromosalicilaldehído (25,0 g) y carbonato de potasio (51,4 g) en N,N-dimetilformamida (250 ml) se añadió bromuro de bencilo (15,4 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 40 min y luego a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa 0,1 M de hidróxido de sodio y luego salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se suspendió en hexano (200 ml) y se recolectó por filtración para dar el producto objeto (32,7 g) en forma de un polvo amarillo pálido.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 5,19 (2H, s), 6,95 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,34-7,43 (5H, m), 7,61 (1H, dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz), 7,95 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 10,46 (1H, s).

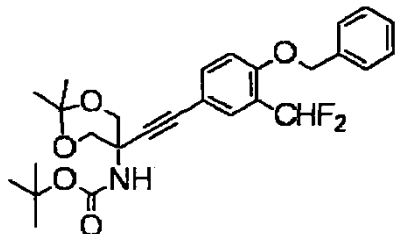
(51-2) Síntesis de 1-benciloxi-4-bromo-2-difluorometilbenceno (compuesto 51-2)



35 A una solución del compuesto 51-1 (2,70 g) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió una solución de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST, 1,66 g) en cloruro de metileno (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto objeto (2,16 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 5,11 (2H, s), 6,86 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 6,95 (1H, t, $J = 55,3$ Hz), 7,33-7,42 (5H, m), 7,49 (1H, dd, $J = 1,6, 9,8$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

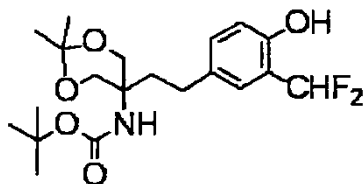
(51-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido {5-[(4-benciloxi-3-difluorometilfenil)etnil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbámico (compuesto 51-3)



5 El compuesto 51-2 (9,48 g), éster t-butílico de ácido (5-etnil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbámico (7,34 g) sintetizado de acuerdo con el método conocido (por ejemplo, Tetrahedron vol. 57 (2001) páginas 6531-6538), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (868 mg), dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) (157 mg) y carbonato de cesio (25,6 g) se agitaron en acetonitrilo (200 ml) a 80 °C durante 8 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (11,1 g) en forma de un aceite marrón pálido.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,45 (3H, s), 1,48 (9H, s), 1,50 (3H, s), 4,03 (2H, d, $J = 11,2$ Hz), 4,10 (2H, d, $J = 11,2$ Hz), 5,13 (2H, s), 5,20 (1H, brs), 6,91 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,94 (1H, t, $J = 55,4$ Hz), 7,33-7,40 (5H, m), 7,46 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,65 (1H, s).

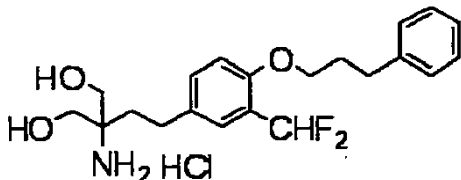
(51-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido {5-[2-(3-difluorometil-4-hidroxifenil)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbámico (compuesto 51-4)



20 El compuesto 51-3 (11,1 g) se disolvió en 1,4-dioxano (250 ml), paladio sobre carbón al 10% (3,5 g) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3,5 h. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, la solución se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se suspendió en una solución mixta de éter diisopropílico y hexano y se recolectó por filtración para dar el producto objeto (8,17 g) en forma de un polvo blanco.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,48 (9H, s), 1,92-1,96 (2H, m), 2,50-2,54 (2H, m), 3,69 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,89 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 5,03 (1H, brs), 5,57 (1H, brs), 6,77 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,84 (1H, t, $J = 55,5$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,23 (1H, s).

(51-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-[2-[3-difluorometil-4-(3-fenilpropoxi)fenil]etil]propano-1,3-diol (compuesto 51-5)



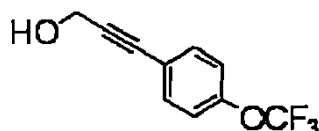
30 El compuesto 51-4 (600 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), hidruro de sodio (66 mg) y bromuro de 3-fenilpropilo (0,272 ml) se añadieron y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en etanol (15 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar un polvo blanco. El polvo blanco se purificó por HPLC, el residuo obtenido se convirtió en clorhidrato por adición de éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 10 ml) y el precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (98 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 380 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,73-1,78 (2H, m), 2,00-2,08 (2H, m), 2,56-2,62 (2H, m), 2,75 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,52 (4H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,01 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 5,39 (2H, $J = 4,6$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,06 (1H, t, $J = 51,9$ Hz), 7,15-7,25 (3H, m), 7,26-7,33 (3H, m), 7,37 (1H, brs), 7,79 (3H, brs).

Ejemplo 52

5 Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

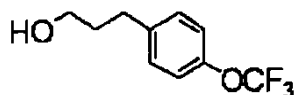
(52-1) Síntesis de 3-(4-trifluorometoxifenil)-2-propin-1-ol (compuesto 52-1)



Una mezcla de 1-yodo-4-(trifluorometoxi)benzoceno (5,00 g), yoduro de cobre (I) (66,3 mg), trifenilfosfina (228 mg), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (360 mg), alcohol propargílico (1,13 ml), diisopropiletamina (12,1 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 80:20) para dar el producto objeto (3,46 g) en forma de un aceite marrón.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,73 (1H, t, $J = 6,1$ Hz), 4,50 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 7,16 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,46 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

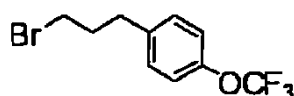
(52-2) Síntesis de 3-(4-trifluorometoxifenil)-1-propanol (compuesto 52-2)



20 Una solución del compuesto 52-1 (3,46 g) y paladio sobre carbón al 10% (0,80 g) en 1,4-dioxano (70 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto objeto (3,33 g) en forma de un aceite marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,29 (1H, brs), 1,85-1,92 (2H, m), 2,72 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 3,68 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,21 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

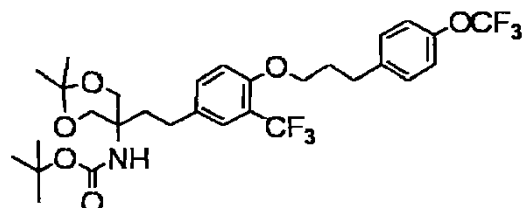
(52-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-4-trifluorometoxibenceno (compuesto 52-3)



25 El compuesto 52-2 (3,33 g) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), trifenilfosfina (4,35 g) y N-bromosuccinimida (2,95 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (1,39 g) en forma de un aceite amarillo.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,12-2,19 (2H, m), 2,79 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,39 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,22 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

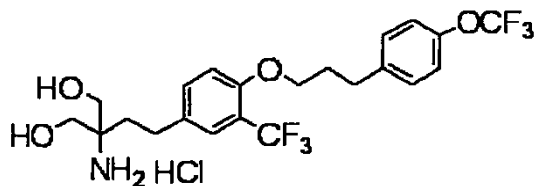
35 (52-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 52-4)



El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 52-3 (405 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (790 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,05-2,13 (2H, m), 2,52-2,56 (2H, m), 2,84 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,69 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,98 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,99 (1H, brs), 6,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,10-7,14 (2H, m), 7,19-7,22 (2H, m), 7,26-7,28 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 1,6 Hz).

(52-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 52-5)



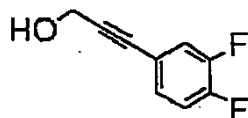
El compuesto 52-4 (790 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (600 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 482 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,80 (2H, m), 1,98-2,07 (2H, m), 2,59-2,64 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,52 (4H, d, J = 4,6 Hz), 4,05 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,40 (2H, t, J = 5,0 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,26-7,34 (4H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (1H, brs), 7,85 (3H, brs).

Ejemplo 53

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3,4-difluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

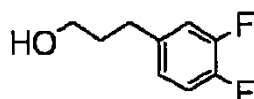
(53-1) Síntesis de 3-(3,4-difluorofenil)-2-propin-1-ol (compuesto 53-1)



Una mezcla de 3,4-difluoroyodobenceno (5,00 g), yoduro de cobre (I) (79,4 mg), trifenilfosfina (273 mg), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (432 mg), alcohol propargílico (1,35 ml), diisopropiltilamina (14,5 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 - 80:20) para dar el producto objeto (3,25 g) en forma de un aceite marrón.

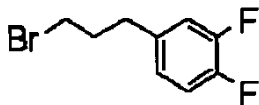
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,69 (1H, t, J = 6,2 Hz), 4,48 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,10 (1H, dt, J = 10,0, 8,2 Hz), 7,16-7,19 (1H, m), 7,22-7,27 (1H, m).

(53-2) Síntesis de 3-(3,4-difluorofenil)-1-propanol (compuesto 53-2)



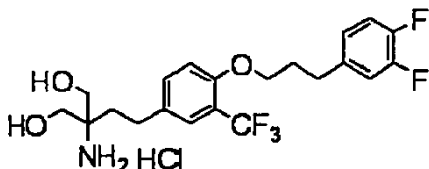
Una solución del compuesto 53-1 (3,25 g) y paladio sobre carbón al 10% (0,75 g) en 1,4-dioxano (70 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto objeto (3,12 g) en forma de un aceite marrón.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,28 (1H, brs), 1,83-1,90 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,64-3,68 (2H, m), 6,88-6,91 (1H, m), 6,97-7,03 (1H, m), 7,06 (1H, dt, J = 10,5, 8,2 Hz).

(53-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-3,4-difluorobenceno (compuesto 53-3)

El compuesto 53-2 (3,11 g) se disolvió en cloruro de metileno (60 ml), trifenilfosfina (5,21 g) y N-bromosuccinimida (3,54 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (3,6 g) en forma de un aceite amarillo.

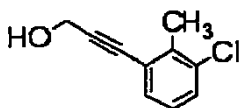
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,06-2,13 (2H, m), 2,71 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,50 (2H, t, J = 6,7 Hz), 7,05-7,08 (1H, m), 7,28-7,34 (2H, m).

(53-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3,4-difluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 53-4)

El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 53-3 (340 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El aceite incoloro obtenido se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (475 mg) en forma de un polvo blanco.

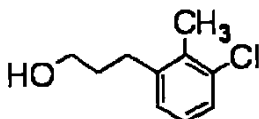
MS (ESI) m/z: 434 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,59-2,63 (2H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,52 (4H, d, J = 5,2 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,40 (2H, t, J = 5,2 Hz), 7,01-7,04 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,26-7,37 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,87 (3H, brs).

Ejemplo 54**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-cloro-2-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(54-1) Síntesis de 3-(3-cloro-2-metilfenil)-2-propin-1-ol (compuesto 54-1)**

Una mezcla de 2-cloro-6-yodotolueno (5,00 g), yoduro de cobre (I) (75,4 mg), trifenilfosfina (260 mg), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (410 mg), alcohol propargílico (1,29 ml), diisopropiletilamina (13,8 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 25 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 - 80:20) para dar el producto objeto (2,58 g) en forma de un aceite marrón.

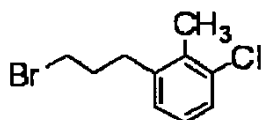
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,74 (1H, t, J = 5,6 Hz), 2,50 (3H, s), 4,54 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,07 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,31-7,33 (2H, m).

(54-2) Síntesis de 3-(3-cloro-2-metilfenil)-1-propanol (compuesto 54-2)

Una suspensión del compuesto 54-1 (2,58 g) y clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (1,50 g) en tolueno (80 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 60 °C durante 11 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 80:20) para dar el producto objeto (2,11 g) en forma de un aceite marrón.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,34 (1H, brs), 1,80-1,87 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,75 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,70 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,02-7,07 (2H, m), 7,20-7,24 (1H, m).

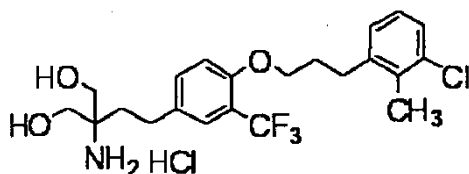
(54-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-3-cloro-2-metilbenceno (compuesto 54-3)



- 10 El compuesto 54-2 (2,10 g) se disolvió en cloruro de metileno (40 ml), trifenilfosfina (3,30 g) y N-bromosuccinimida (2,23 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (2,56 g) en forma de un aceite incoloro.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,99-2,06 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,77 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,56 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,14-7,15 (2H, m), 7,26-7,30 (1H, m).

(54-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-cloro-2-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 54-4)



- 20 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 54-3 (355 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido blanco obtenido se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h.
- 25 La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (535 mg) en forma de un polvo blanco.

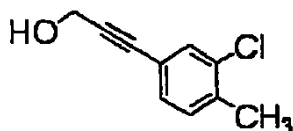
MS (ESI) m/z: 446 [M+H]

- 30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,58-2,63 (2H, m), 2,82 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,52 (4H, d, J = 5,2 Hz), 4,09 (2H, t, J = 5,8 Hz), 5,40 (2H, t, J = 5,2 Hz), 7,13 (1H, s), 7,14 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,28 (1H, q, J = 3,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (1H, s), 7,81 (3H, brs).

Ejemplo 55

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-cloro-4-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

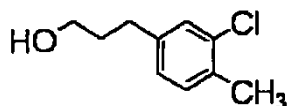
(55-1) Síntesis de 3-(3-cloro-4-metilfenil)-2-propin-1-ol (compuesto 55-1)



- 35 Una mezcla de 2-cloro-4-yodotolueno (5,00 g), yoduro de cobre (I) (75,4 mg), trifenilfosfina (260 mg), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (410 mg), alcohol propargílico (1,29 ml), diisopropiltilamina (13,8 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 25 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 - 80:20) para dar el producto objeto (2,80 g) en forma de un aceite marrón.
- 40

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,65 (1H, t, J = 6,2 Hz), 2,37 (3H, s), 4,48 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,16 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,42 (1H, d, J = 1,2 Hz).

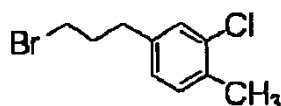
(55-2) Síntesis de 3-(3-cloro-4-metilfenil)-1-propanol (compuesto 55-2)



5 Una suspensión de compuesto 55-1 (2,80 g) y clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (1,50 g) en tolueno (80 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 60 °C durante 11 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 75:25) para dar el producto objeto (2,35 g) en forma de un aceite marrón.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,29 (1H, brs), 1,83-1,90 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,66 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,2 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 1,2, 7,8 Hz), 7,13 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,18 (1H, d, J = 1,2 Hz).

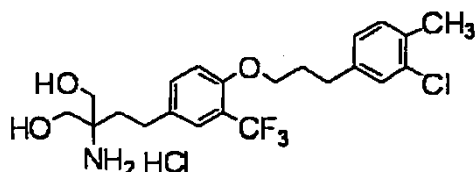
(55-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-3-cloro-4-metilbenceno (compuesto 55-3)



15 El compuesto 55-2 (2,34 g) se disolvió en cloruro de metileno (40 ml), trifenilfosfina (3,66 g) y N-bromosuccinimida (2,48 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (2,88 g) en forma de un aceite incoloro.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,04-2,11 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,67 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,48 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,26 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,27 (1H, s).

(55-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-cloro-4-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 55-4)

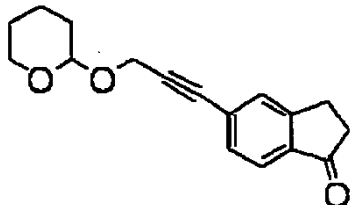


25 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 55-3 (355 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El aceite incoloro obtenido se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (458 mg) en forma de un polvo blanco.

30 MS (ESI) m/z: 446 [M+H]

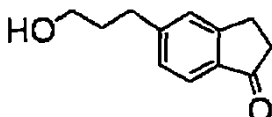
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,74-1,78 (2H, m), 1,97-2,04 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,57-2,62 (2H, m), 2,71 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,51 (4H, d, J = 5,0 Hz), 4,02 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,39 (2H, t, J = 5,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (1H, s), 7,25 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,78 (3H, brs).

35

Ejemplo 56**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(1-indanon-5-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(56-1) Síntesis de 1-(1-indanon-5-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-1-propino (compuesto 56-1)**

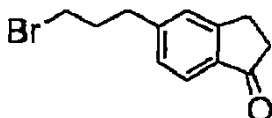
- 5 Una mezcla de 5-bromo-1-indanona (10,0 g), carbonato de cesio (40,3 g), 2-(2-propiniloxi)tetrahidropirano (10,0 ml), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (1,40 g), dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) (246 mg) y acetonitrilo (200 ml) se agitó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1-2:1) para dar el producto objeto (7,87 g) en forma de un aceite marrón.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,53-1,91 (6H, m), 2,69-2,72 (2H, m), 3,12 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,55-3,60 (1H, m), 3,86-3,93 (1H, m), 4,48 (1H, d, J = 15,9 Hz), 4,55 (1H, d, J = 15,9 Hz), 4,90 (1H, t, J = 3,3 Hz), 7,43 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,55 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 7,9 Hz).

(56-2) Síntesis de 3-(1-indanon-5-il)-1-propanol (compuesto 56-2)

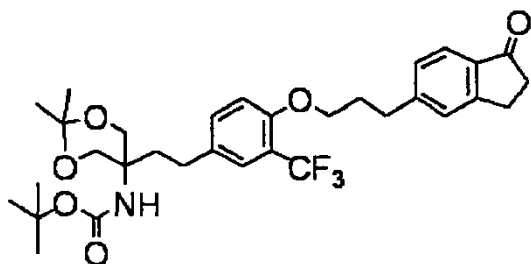
- 15 Una solución del compuesto 56-1 (7,87 g) y paladio sobre carbón al 10% (3,00 g) en acetato de etilo (50 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1-(1-indanon-5-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propano (6,24 g) en forma de un aceite amarillo. Una solución de 2,02 g del aceite amarillo y ácido p-toluensulfónico monohidrato (10,0 mg) en metanol (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. A la mezcla de reacción se añadió hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y metanol se evaporó a presión reducida. Se añadió agua a la mezcla obtenida y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1-1:4) para dar el producto objeto (1,15 g) en forma de un aceite marrón.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,32 (1H, t, J = 5,1 Hz), 1,89-1,96 (2H, m), 2,67-2,70 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,09-3,13 (2H, m), 3,67-3,72 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,31 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 7,9 Hz).

(56-3) Síntesis de 5-(3-bromopropil)-1-indanona (compuesto 56-3)

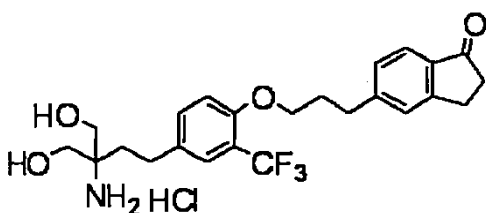
- 30 El compuesto 56-2 (1,15 g) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml), trifenilfosfina (1,74 g) y N-bromosuccinimida (1,18 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (430 mg) en forma de un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,16-2,24 (2H, m), 2,67-2,73 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,12 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,40 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,31 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 7,9 Hz).

(56-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(1-indanon-5-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 56-4)

5 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 56-3 (430 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (840 mg) en forma de un aceite amarillo.

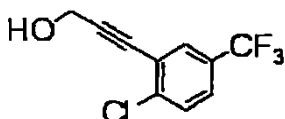
10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,99 (2H, m), 2,12-2,17 (2H, m), 2,52-2,57 (2H, m), 2,66-2,71 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,14 (2H, m), 3,69 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,00 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,98 (1H, brs), 6,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,26-7,30 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,38 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,8 Hz).

(56-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(1-indanon-5-il)propoxil-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 56-5)

15 El compuesto 56-4 (840 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar un polvo blanco. El polvo blanco se purificó por HPLC, el residuo obtenido se convirtió en clorhidrato por adición de éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 15 ml) y el precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (410 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 452 [M+H]

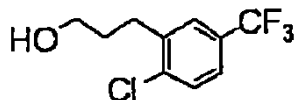
20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 2,04-2,08 (2H, m), 2,59-2,63 (4H, m), 2,85 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,52 (4H, d, J = 4,6 Hz), 4,07 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,39 (2H, t, J = 4,9 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,26 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,41-7,48 (3H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,78 (3H, brs).

Ejemplo 57**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(57-1) Síntesis de 3-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-propin-1-ol (compuesto 57-1)**

30 Una mezcla de 4-cloro-3-yodobenzotrifluoruro (10,0 g), yoduro de cobre (I) (124 mg), trifetilfosfina (428 mg), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (675 mg), alcohol propargílico (2,12 ml), diisopropilamina (22,6 ml) y tetrahidrofurano (180 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 80:20) para dar el producto objeto (7,63 g) en forma de un aceite marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,73 (1H, t, $J = 6,3$ Hz), 4,57 (2H, d, $J = 6,3$ Hz), 7,50 (1H, dd, $J = 1,7, 8,5$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 1,7$ Hz).

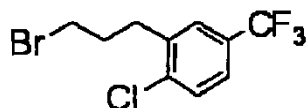
(57-2) Síntesis de 3-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-1-propanol (compuesto 57-2)



- 5 Una suspensión de compuesto 57-1 (7,63 g) y clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (2,00 g) en tolueno (100 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 60 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 - 70:30) para dar el producto objeto (6,33 g) en forma de un aceite marrón.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,37 (1H, brs), 1,88-1,95 (2H, m), 2,90 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 3,72 (2H, brs), 7,41 (1H, dd, $J = 1,7, 8,3$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,51 (1H, d, $J = 1,7$ Hz).

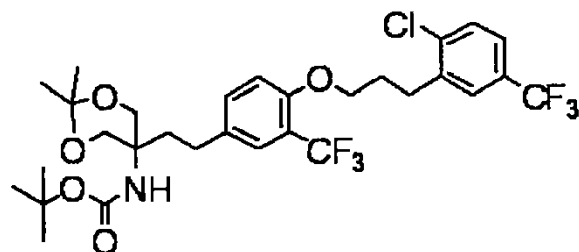
(57-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-2-cloro-5-trifluorometilbenceno (compuesto 57-3)



- 15 El compuesto 57-2 (6,32 g) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), trifenilfosfina (7,64 g) y N-bromosuccinimida (5,18 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (7,53 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,16-2,24 (2H, m), 2,96 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,44 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 7,41-7,51 (3H, m).

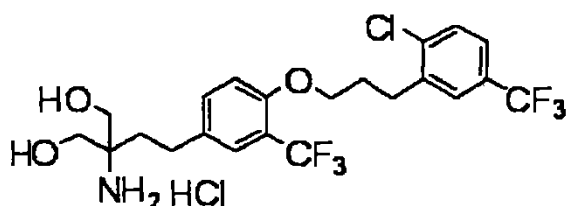
- 20 **(57-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 57-4)**



- 25 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 57-3 (431 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (870 mg) en forma de un sólido blanco.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,48 (9H, s), 1,93-1,99 (2H, m), 2,10-2,17 (2H, m), 2,52-2,57 (2H, m), 3,10 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,69 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,89 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,03 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 5,00 (1H, brs), 6,86 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,26-7,29 (1H, m), 7,37-7,48 (4H, m).

(57-5) Síntesis de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol clorhidrato de (compuesto 57-5)



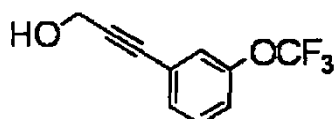
El compuesto 57-4 (870 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (630 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 500 [M+H]

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,75-1,80 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,60-2,64 (2H, m), 2,96 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,53 (4H, d, J = 4,0 Hz), 4,10 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,41 (2H, brs), 7,18 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,49 (1H, s), 7,60-7,70 (3H, m), 7,86 (3H, brs).

Ejemplo 58

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

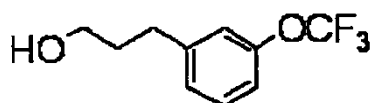
(58-1) Síntesis de 3-(3-trifluorometoxifenil)-2-propin-1-ol (compuesto 58-1)



15 Una mezcla de 1-yodo-3-(trifluorometoxi)benzeno (5,00 g), yoduro de cobre (I) (66,3 mg), trifenilfosfina (228 mg), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (360 mg), alcohol propargílico (1,13 ml), diisopropiletilamina (12,1 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 - 80:20) para dar el producto objeto (3,28 g) en forma de un aceite marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,71 (1H, t, J = 6,2 Hz), 4,51 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,18-7,20 (1H, m), 7,29 (1H, brs), 7,34 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,36-7,38 (1H, m).

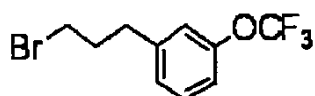
20 (58-2) Síntesis de 3-(3-trifluorometoxifenil)-1-propanol (compuesto 58-2)



Una solución del compuesto 58-1 (3,28 g) y paladio sobre carbón al 10% (0,75 g) en 1,4-dioxano (70 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto objeto (3,17 g) en forma de un aceite marrón.

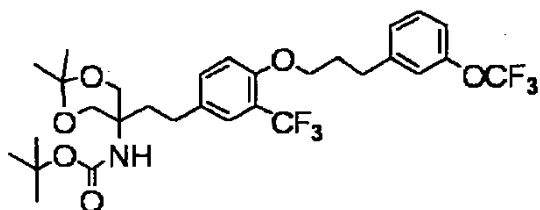
25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,30 (1H, brs), 1,86-1,93 (2H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,68 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,04-7,06 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,28-7,32 (1H, m).

(58-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-3-trifluorometoxibenceno (compuesto 58-3)



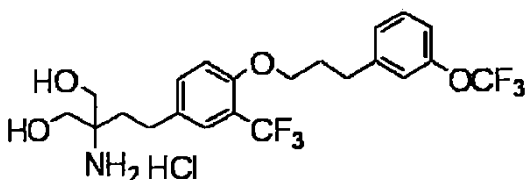
30 El compuesto 58-2 (3,15 g) se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), trifenilfosfina (4,13 g) y N-bromosuccinimida (2,79 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (3,54 g) en forma de un aceite amarillo.

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,13-2,20 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,39 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,05-7,08 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,31 (1H, t, J = 7,7 Hz).

(58-4) Síntesis de éster t-butilico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 58-4)

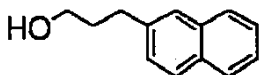
El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 58-3 (405 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (790 mg) en forma de un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,08-2,15 (2H, m), 2,52-2,57 (2H, m), 2,86 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,69 (2H, d, J = 11,8 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,8 Hz), 3,98 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,99 (1H, brs), 6,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,03-7,05 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,25-7,31 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 1,8 Hz).

(58-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 58-5)

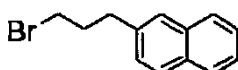
El compuesto 58-4 (790 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (590 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 482 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 2,01-2,08 (2H, m), 2,59-2,64 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,52 (4H, d, J = 4,6 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,40 (2H, t, J = 5,0 Hz), 7,14-7,19 (3H, m), 7,25 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,40-7,45 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,84 (3H, brs).

Ejemplo 59**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2-naftil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(59-1) Síntesis de 3-(2-naftil)-1-propanol (compuesto 59-1)**

Ácido 3-(2-naftil)acrílico (5,00 g) se disolvió en metanol (30 ml) y tetrahidrofurano (50 ml), paladio sobre carbón al 10% (2,40 g) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 15 h. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, la solución se filtró y el filtrado se concentró para dar un sólido amarillo pálido (4,86 g). El sólido amarillo pálido se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y una solución de tetrahidrofurano-borano: tetrahidrofurano (1 mol/l, 27,0 ml) se añadió gota a gota a la mezcla bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 18 h. A la mezcla de reacción se añadió agua y solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (4,33 g) en forma de un aceite incoloro.

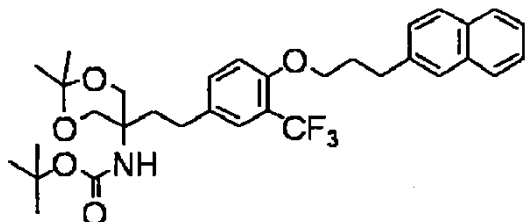
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,26 (1H, t, J = 7,1 Hz), 1,95-2,02 (2H, m), 2,88 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,71 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,3, 1,3 Hz), 7,39-7,47 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,76-7,81 (3H, m).

(59-2) Síntesis de 2-(3-bromopropil)naftaleno (compuesto 59-2)

El compuesto 59-1 (4,33 g) se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), trifenilfosfina (6,69 g) y N-bromosuccinimida (4,54 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (4,95 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,22-2,30 (2H, m), 2,95 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,43 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 7,34 (1H, dd, $J = 8,5, 1,3$ Hz), 7,41-7,48 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,77-7,82 (3H, m).

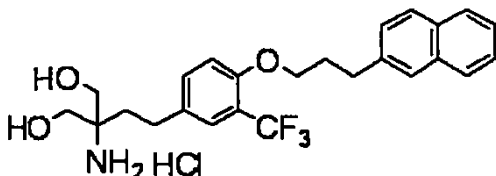
(59-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(2-naftil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 59-3)



El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 59-2 (356 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (500 mg) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,16-2,24 (2H, m), 2,51-2,56 (2H, m), 3,00 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,69 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,89 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,01 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 4,99 (1H, brs), 6,83 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,24 (1H, brd, $J = 1,8$ Hz), 7,33-7,40 (2H, m), 7,41-7,46 (2H, m), 7,63 (1H, brs), 7,74-7,81 (3H, m).

(59-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2-naftil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 59-4)



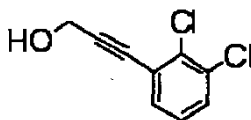
El compuesto 59-3 (500 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (400 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z : 448 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,73-1,78 (2H, m), 2,09-2,18 (2H, m), 2,57-2,62 (2H, m), 2,92 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,51 (4H, d, $J = 4,2$ Hz), 4,09 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 5,36 (2H, brs), 7,17 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,38-7,49 (5H, m), 7,70 (4H, brs), 7,81-7,87 (3H, m).

30 Ejemplo 60

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2,3-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

(60-1) Síntesis de 3-(2,3-diclorofenil)-2-propin-1-ol (compuesto 60-1)

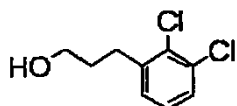


Una mezcla de 2,3-dicloroyodobenceno (5,00 g), yoduro de cobre (I) (69,8 mg), trifenilfosfina (240 mg), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (378 mg), alcohol propargílico (1,19 ml), diisopropiletamina (12,8 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 25 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna

de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 - 80:20) para dar el producto objeto (3,12 g) en forma de un sólido marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,75 (1H, t, J = 6,3 Hz), 4,56 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,15 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,4, 1,3 Hz).

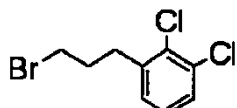
5 **(60-2) Síntesis de 3-(2,3-diclorofenil)-1-propanol (compuesto 60-2)**



Una suspensión de compuesto 60-1 (3,12 g) y clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (1,80 g) en tolueno (80 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 60 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró, éter diisopropílico se añadió y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 80:20) para dar el producto objeto (2,66 g) en forma de un aceite marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,35 (1H, brs), 1,86-1,93 (2H, m), 2,86-2,90 (2H, m), 3,70 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,12 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 7,6, 2,2 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 7,6, 2,2 Hz).

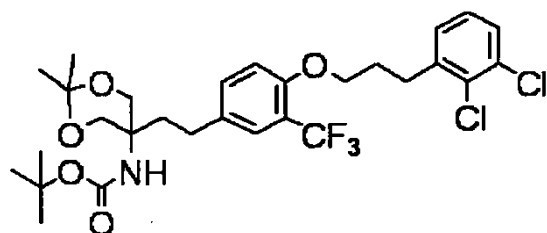
15 **(60-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-2,3-diclorobenceno (compuesto 60-3)**



El compuesto 60-2 (2,67 g) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), trifenilfosfina (3,76 g) y N-bromosuccinimida (2,55 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (3,25 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,15-2,22 (2H, m), 2,95 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,42 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,11-7,19 (2H, m), 7,33-7,36 (1H, m).

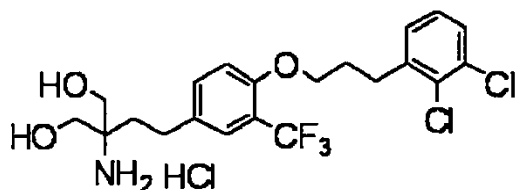
25 **(60-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(2,3-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 60-4)**



El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 60-3 (383 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (770 mg) en forma de un aceite incoloro.

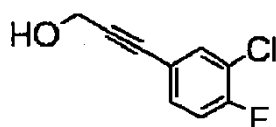
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,48 (9H, s), 1,94-1,98 (2H, m), 2,10-2,19 (2H, m), 2,52-2,57 (2H, m), 3,00 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,69 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,00 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,98 (1H, brs), 6,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,07-7,19 (2H, m), 7,25-7,36 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 1,6 Hz).

35

(60-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2,3-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 60-5)

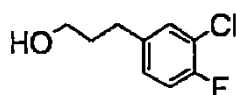
5 El compuesto 60-4 (770 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (530 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 466 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 1,99-2,05 (2H, m), 2,58-2,63 (2H, m), 2,94 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,52 (4H, d, J = 4,2 Hz), 4,10 (2H, t, J = 5,8 Hz), 5,39 (2H, t, J = 4,6 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,31 (2H, d, J = 4,8 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48-7,52 (2H, m), 7,75 (3H, brs).

10 Ejemplo 61**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(61-1) Síntesis de 3-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-propin-1-ol (compuesto 61-1)**

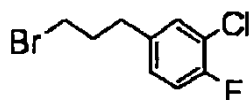
15 Una mezcla de 3-cloro-4-fluoroyodobenceno (5,00 g), yoduro de cobre (I) (74,3 mg), trifetilfosfina (256 mg), aducto de tris(dibencilideno)acetona)dipaladio (0) y cloroformo (404 mg), alcohol propargílico (1,27 ml), diisopropilamina (13,6 ml) y tetrahydrofurano (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 80:20) para dar el producto objeto (3,20 g) en forma de un aceite marrón.

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,66 (1H, t, J = 6,2 Hz), 4,48 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,09 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,29-7,33 (1H, m), 7,49 (1H, dd, J = 2,1, 7,0 Hz).

(61-2) Síntesis de 3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-propanol (compuesto 61-2)

25 Una suspensión del compuesto 61-1 (3,20 g) y clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (3,00 g) en tolueno (70 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 65 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró, éter diisopropílico se añadió y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 75:25) para dar el producto objeto (2,47 g) en forma de un aceite marrón.

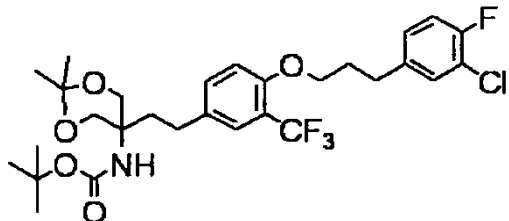
30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,32 (1H, brs), 1,82-1,90 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,04-7,06 (2H, m), 7,23 (1H, d, J = 7,4 Hz).

(61-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-3-cloro-4-fluorobenceno (compuesto 61-3)

35 El compuesto 61-2 (2,47 g) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml), trifetilfosfina (3,78 g) y N-bromosuccinimida (2,56 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifetilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (3,06 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,10-2,17 (2H, m), 2,75 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,38 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 7,05-7,07 (2H, m), 7,23 (1H, d, $J = 7,1$ Hz).

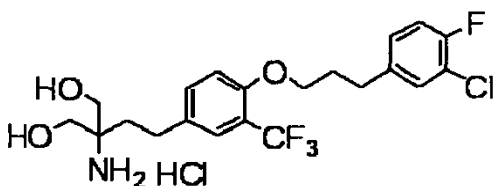
(61-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 61-4)



5 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 61-3 (360 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (740 mg) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,94-1,98 (2H, m), 2,05-2,14 (2H, m), 2,52-2,57 (2H, m), 2,79 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,69 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,89 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,97 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 4,99 (1H, brs), 6,84 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,02-7,07 (2H, m), 7,22 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,25-7,28 (1H, m), 7,37 (1H, d, $J = 1,6$ Hz).

15 **(61-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 61-5)**



20 El compuesto 61-4 (740 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (520 mg) en forma de un polvo blanco.

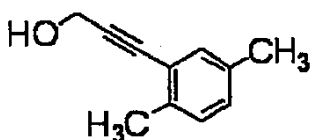
MS (ESI) m/z : 450 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 1,98-2,05 (2H, m), 2,58-2,63 (2H, m), 2,74 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,52 (4H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,03 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 5,40 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,18-7,22 (1H, m), 7,32 (1H, t, $J = 8,7$ Hz), 7,40-7,46 (2H, m), 7,47 (1H, brs), 7,86 (3H, brs).

25 **Ejemplo 62**

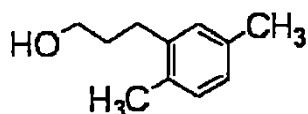
Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2,5-dimetilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

(62-1) Síntesis de 3-(2,5-dimetilfenil)-2-propin-1-ol (compuesto 62-1)



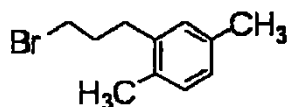
30 Una mezcla de 1-yodo-2,5-dimetilbenceno (5,00 g), yoduro de cobre (I) (82,1 mg), trifetilfosfina (283 mg), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y cloroformo (446 mg), alcohol propargílico (1,40 ml), diisopropiletamina (15,0 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 80:20) para dar el producto objeto (1,70 g) en forma de un aceite marrón.

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,64 (1H, t, $J = 6,2$ Hz), 2,28 (3H, s), 2,38 (3H, s), 4,53 (2H, d, $J = 6,2$ Hz), 7,03 (1H, dd, $J = 1,0, 7,8$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,23 (1H, s).

(62-2) Síntesis de 3-(2,5-dimetilfenil)-1-propanol (compuesto 62-2)

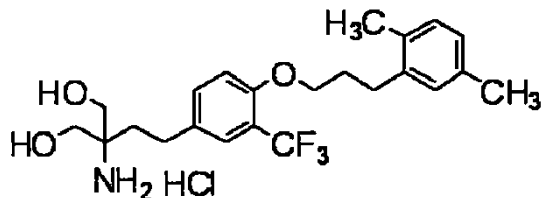
Una solución del compuesto 62-1 (1,70 g) y paladio sobre carbón al 10% (0,50 g) en 1,4-dioxano (70 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 9 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto objeto (1,69 g) en forma de un aceite verde oscuro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,30 (1H, brs), 1,81-1,88 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,64-2,68 (2H, m), 3,70-3,72 (2H, m), 6,92 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,97 (1H, s), 7,03 (1H, d, $J = 7,6$ Hz).

(62-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-2,5-dimetilbenceno (compuesto 62-3)

El compuesto 62-2 (1,64 g) se disolvió en cloruro de metileno (33 ml), trifenilfosfina (2,90 g) y N-bromosuccinimida (1,95 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 3,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (1,97 g) en forma de un aceite incoloro.

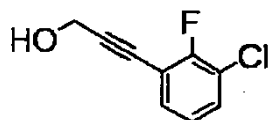
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,98-2,05 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,65 (2H, t, $J = 7,9$ Hz), 3,56 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 6,95 (1H, s), 7,02 (1H, d, $J = 7,6$ Hz).

(62-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2,5-dimetilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 62-4)

El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 62-3 (330 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido blanco obtenido se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (440 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z : 426 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,75-1,79 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,59-2,63 (2H, m), 2,69 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 3,52 (4H, d, $J = 5,1$ Hz), 4,09 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 5,40 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 6,94 (1H, s), 7,01 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,45 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,48 (1H, s), 7,84 (3H, brs).

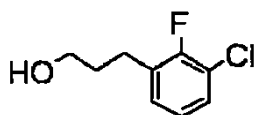
Ejemplo 63**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-cloro-2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(63-1) Síntesis de 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-propin-1-ol (compuesto 63-1)**

Una mezcla de 3-cloro-2-fluoroyodobenceno (5,00 g), yoduro de cobre (I) (74,3 mg), trifenilfosfina (256 mg), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y cloroformo (404 mg), alcohol propargílico (1,27 ml), diisopropiletilamina

(13,6 ml) y tetrahidrofurano (90 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 80:20) para dar el producto objeto (3,15 g) en forma de un aceite marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,73 (1H, t, J = 6,3 Hz), 4,54 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,04 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,31-7,39 (2H, m).

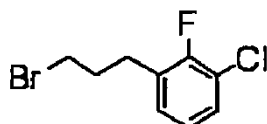
(63-2) Síntesis de 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-propanol (compuesto 63-2)



Una suspensión del compuesto 63-1 (3,15 g) y clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (3,00 g) en tolueno (90 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 60 °C durante 11 h. La mezcla de reacción se concentró, éter diisopropílico se añadió y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 80:20) para dar el producto objeto (2,48 g) en forma de un aceite marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,36 (1H, brs), 1,88 (2H, quint, J = 7,0 Hz), 2,77 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,68 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,00 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,09-7,13 (1H, m), 7,22-7,26 (1H, m).

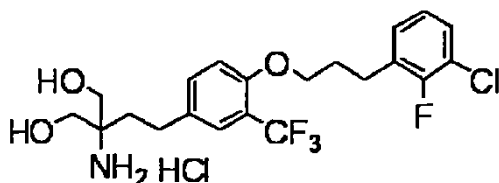
(63-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-3-cloro-2-fluorobenceno (compuesto 63-3)



El compuesto 63-2 (2,48 g) se disolvió en cloruro de metileno (45 ml), trifenilfosfina (3,80 g) y N-bromosuccinimida (2,57 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (2,88 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,06-2,13 (2H, m), 2,79 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,54 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,17 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 7,5, 1,0 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,1, 1,4 Hz).

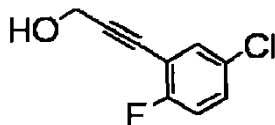
(63-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-cloro-2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 63-4)



El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 63-3 (330 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sólido blanco obtenido se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (467 mg) en forma de un polvo blanco.

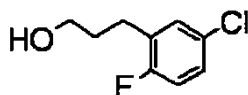
MS (ESI) m/z: 450 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,75-1,79 (2H, m), 1,99-2,05 (2H, m), 2,59-2,63 (2H, m), 2,83 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,52 (4H, d, J = 5,2 Hz), 4,08 (2H, t, J = 5,9 Hz), 5,41 (2H, t, J = 5,1 Hz), 7,14-7,18 (2H, m), 7,26 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,41-7,46 (2H, m), 7,48 (1H, s), 7,85 (3H, brs).

Ejemplo 64**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(5-cloro-2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(64-1) Síntesis de 3-(5-cloro-2-fluorofenil)-2-propin-1-ol (compuesto 64-1)**

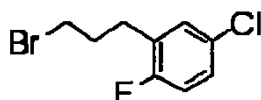
5 Una mezcla de 5-cloro-2-fluoroyodobenceno (5,00 g), yoduro de cobre (I) (74,3 mg), trifenilfosfina (256 mg), aducto de tris(dibencilidena)acetona)dipaladio (0) y cloroformo (404 mg), alcohol propargílico (1,27 ml), diisopropilamina (13,6 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna
10 de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 80:20) para dar el producto objeto (2,82 g) en forma de un aceite marrón.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,71 (1H, t, J = 6,3 Hz), 4,53 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,02 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,25-7,29 (1H, m), 7,41 (1H, dd, J = 2,8, 6,2 Hz).

(64-2) Síntesis de 3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1-propanol (compuesto 64-2)

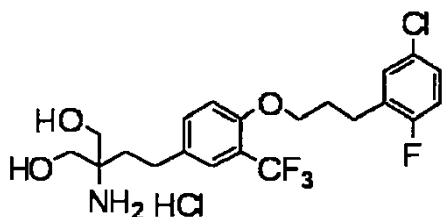
15 Una suspensión de compuesto 64-1 (2,81 g) y clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (3,00 g) en tolueno (90 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 60 °C durante 11 h. La mezcla de reacción se concentró, éter diisopropílico se añadió y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 80:20) para dar el producto objeto (2,31 g) en forma de un aceite marrón.
20

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,36 (1H, brs), 1,84-1,91 (2H, m), 2,72 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,68 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,95 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,12-7,16 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J = 2,6, 6,5 Hz).

(64-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-5-cloro-2-fluorobenceno (compuesto 64-3)

25 El compuesto 64-2 (2,28 g) se disolvió en cloruro de metileno (40 ml), trifenilfosfina (3,50 g) y N-bromosuccinimida (2,37 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel
30 de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (2,70 g) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,05-2,12 (2H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,53 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,22 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,32 (1H, ddd, J = 8,6, 4,4, 2,7 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 6,4, 2,7 Hz).

(64-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(5-cloro-2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 64-4)

35 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 64-3 (360 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se

secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido blanco obtenido se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (478 mg) en forma de un polvo blanco.

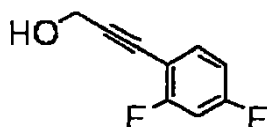
5 MS (ESI) m/z: 450 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 1,98-2,05 (2H, m), 2,58-2,63 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,52 (4H, d, J = 5,0 Hz), 4,08 (2H, t, J = 5,8 Hz), 5,40 (2H, t, J = 5,0 Hz), 7,16-7,23 (2H, m), 7,32 (1H, ddd, J = 8,6, 4,4, 2,7 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 6,5, 2,7 Hz.), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,47 (1H, s), 7,83 (3H, brs).

Ejemplo 65

10 **Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2,4-difluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol**

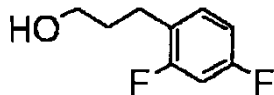
(65-1) Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-2-propin-1-ol (compuesto 65-1)



15 Una mezcla de 2,4-difluoroyodobenceno (5,00 g), yoduro de cobre (I) (79,4 mg), trifenilfosfina (273 mg), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (432 mg), alcohol propargílico (1,35 ml), diisopropilamina (14,5 ml) y tetrahidrofurano (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 80:20) para dar el producto objeto (1,03 g) en forma de un aceite marrón.

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,71 (1H, t, J = 6,2 Hz), 4,52 (2H, d, J = 6,2 Hz), 6,81-6,88 (2H, m), 7,39-7,45 (1H, m).

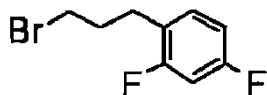
(65-2) Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-1-propanol (compuesto 65-2)



25 Una solución del compuesto 65-1 (1,03 g) y paladio sobre carbón al 10% (0,50 g) en 1,4-dioxano (60 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 9 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto objeto (0,99 g) en forma de un aceite verde oscuro.

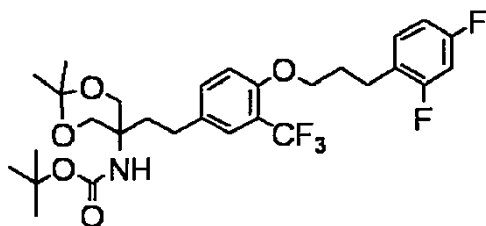
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,32 (1H, brs), 1,85 (2H, quint, J = 7,0 Hz), 2,71 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,75-6,83 (2H, m), 7,13-7,19 (1H, m).

(65-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-2,4-difluorobenceno (compuesto 65-3)



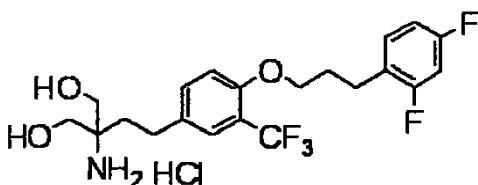
30 El compuesto 65-2 (940 mg) se disolvió en cloruro de metileno (10 ml), trifenilfosfina (1,58 g) y N-bromosuccinimida (1,07 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (50 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (1,03 g) en forma de un aceite incoloro.

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,10-2,17 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,39 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,75-6,83 (2H, m), 7,14-7,21 (1H, m).

(65-4) Síntesis de éster t-butilico de ácido [5-(2-{4-[3-(2,4-difluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 65-4)

5 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 65-3 (336 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (730 mg) en forma de un sólido blanco.

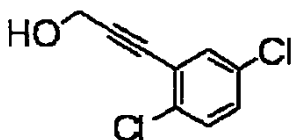
10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,05-2,11 (2H, m), 2,52-2,57 (2H, m), 2,82 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,69 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,89 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,98 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 4,99 (1H, brs), 6,75-6,81 (2H, m), 6,84 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,12-7,18 (1H, m), 7,26-7,28 (1H, m), 7,37 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

(65-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2,4-difluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 65-5)

15 El compuesto 65-4 (730 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (480 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z : 434 [M+H]

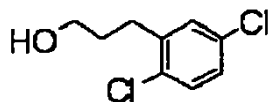
20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 1,97-2,01 (2H, m), 2,58-2,63 (2H, m), 2,76 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,52 (4H, d, $J = 5,0$ Hz), 4,06 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 5,39 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 7,02 (1H, td, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 7,15-7,20 (2H, m), 7,28-7,34 (1H, m), 7,44 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,81 (3H, brs).

Ejemplo 66**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2,5-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(66-1) Síntesis de 3-(2,5-diclorofenil)-2-propin-1-ol (compuesto 66-1)**

25 Una mezcla de 2,5-dicloroyodobenceno (5,00 g), yoduro de cobre (I) (69,8 mg), trifetilfosfina (240 mg), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (378 mg), alcohol propargílico (1,19 ml), diisopropiletamina (12,8 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 25 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 - 80:20) para dar el producto objeto (3,38 g) en forma de un sólido marrón.

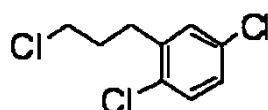
30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,74 (1H, t, $J = 6,3$ Hz), 4,55 (2H, d, $J = 6,3$ Hz), 7,23 (1H, dd, $J = 2,3, 8,6$ Hz), 7,32 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

35

(66-2) Síntesis de 3-(2,5-diclorofenil)-1-propanol (compuesto 66-2)

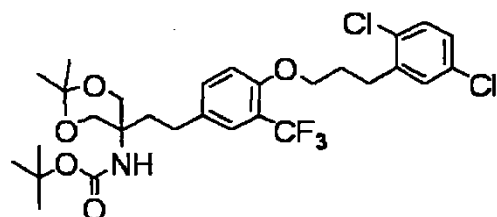
Una suspensión de compuesto 66-1 (3,38 g) y clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (1,80 g) en tolueno (80 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 60 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró, éter diisopropílico se añadió y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 80:20) para dar el producto objeto (2,74 g) en forma de un aceite marrón.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,36 (1H, brs), 1,85-1,92 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,70 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 2,5, 8,6 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(66-3) Síntesis de 1-(3-cloropropil)-2,5-diclorobenceno (compuesto 66-3)

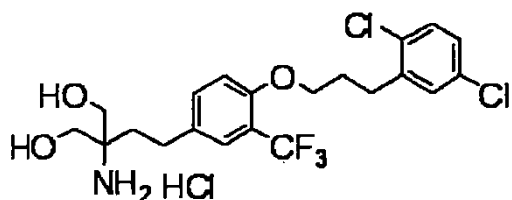
El compuesto 66-2 (1,73 g) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml), trifenilfosfina (2,43 g) y N-clorosuccinimida (1,24 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (50 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (1,76 g) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,05-2,13 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,56 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,12-7,16 (1H, m), 7,23-7,29 (2H, m).

(66-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(2,5-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 66-4)

El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 66-3 (320 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 7,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (740 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,48 (9H, s), 1,94-1,98 (2H, m), 2,04-2,13 (2H, m), 2,52-2,57 (2H, m), 2,89-2,94 (2H, m), 3,69 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,03 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,99 (1H, brs), 6,86 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,21-7,29 (3H, m), 7,38 (1H, d, J = 1,8 Hz).

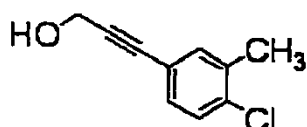
(66-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2,5-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 66-5)

El compuesto 66-4 (740 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (500 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 466 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 1,98-2,06 (2H, m), 2,58-2,63 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,52 (4H, d, J = 5,0 Hz), 4,10 (2H, t, J = 5,9 Hz), 5,40 (2H, t, J = 5,1 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 7,41-7,80 (4H, m), 7,83 (3H, brs).

Ejemplo 67

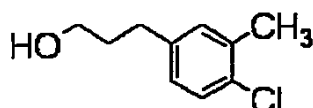
- 5 **Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-cloro-3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol**
(67-1) Síntesis de 3-(4-cloro-3-metilfenil)-2-propin-1-ol (compuesto 67-1)



- 10 Una mezcla de 2-cloro-5-yodotolueno (5,00 g), yoduro de cobre (I) (75,4 mg), trifenilfosfina (260 mg), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (410 mg), alcohol propargílico (1,29 ml), diisopropiletamina (13,8 ml) y tetrahidrofurano (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 80:20) para dar el producto objeto (3,08 g) en forma de un sólido marrón.

- 15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,65 (1H, t, J = 6,1 Hz), 2,34 (3H, s), 4,48 (2H, d, J = 6,1 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 1,5, 8,3 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,31 (1H, d, J = 1,5 Hz).

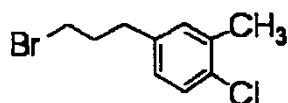
(67-2) Síntesis de 3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-propanol (compuesto 67-2)



- 20 Una suspensión del compuesto 67-1 (3,08 g) y clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (3,00 g) en tolueno (70 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 65 °C durante 11 h. La mezcla de reacción se concentró, éter diisopropílico se añadió y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 75:25) para dar el producto objeto (2,49 g) en forma de un aceite marrón.

- 25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,28 (1H, brs), 1,83-1,90 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,65 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 1,6, 8,2 Hz), 7,06 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,2 Hz).

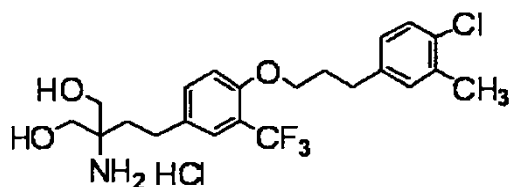
(67-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-4-cloro-3-metilbenceno (compuesto 67-3)



- 30 El compuesto 67-2 (2,49 g) se disolvió en cloruro de metileno (45 ml), trifenilfosfina (3,90 g) y N-bromosuccinimida (2,64 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (2,99 g) en forma de un aceite incoloro.

- 35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,05-2,11 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,66 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,50 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,0, 1,8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,0 Hz).

(67-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-cloro-3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 67-4)



El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 67-3 (355 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido blanco pálido obtenido se

5 disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (433 mg) en forma de un polvo blanco.

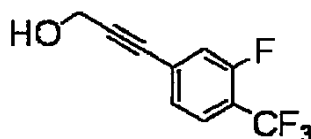
MS (ESI) m/z: 446 [M+H]

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,78 (2H, m), 1,97-2,04 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,62-2,58 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,52 (4H, d, J = 5,2 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,40 (2H, t, J = 5,2 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, s), 7,31 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,82 (3H, brs).

Ejemplo 68

15 **Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol**

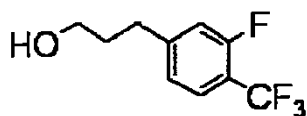
(68-1) Síntesis de 3-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-2-propin-1-ol (compuesto 68-1)



20 Una mezcla de 2-fluoro-4-yodobenzotrifluoruro (5,00 g), yoduro de cobre (I) (65,5 mg), trifenilfosfina (226 mg), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (356 mg), alcohol propargílico (1,12 ml), diisopropiletamina (12,0 ml) y tetrahidrofurano (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 11 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 80:20) para dar el producto objeto (3,08 g) en forma de un aceite marrón.

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,73 (1H, t, J = 6,2 Hz), 4,52 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,25 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,55 (1H, t, J = 7,7 Hz).

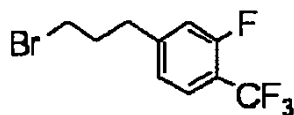
(68-2) Síntesis de 3-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1-propanol (compuesto 68-2)



30 Una solución del compuesto 68-1 (3,08 g) y paladio sobre carbón al 10% (1,50 g) en 1,4-dioxano (70 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto objeto (2,83 g) en forma de un aceite marrón.

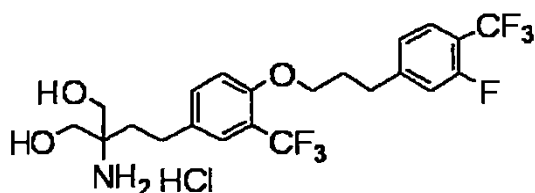
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,34 (1H, brs), 1,86-1,93 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,69 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,03-7,08 (2H, m), 7,51 (1H, t, J = 7,7 Hz).

(68-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-3-fluoro-4-trifluorometilbenceno (compuesto 68-3)



35 El compuesto 68-2 (2,83 g) se disolvió en cloruro de metileno (42 ml), trifenilfosfina (3,67 g) y N-bromosuccinimida (2,56 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (2,87 g) en forma de un aceite incoloro.

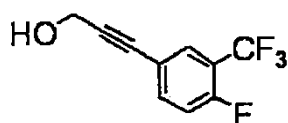
40 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,11-2,18 (2H, m), 2,82 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,53 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 12,1 Hz), 7,70 (1H, t, J = 8,0 Hz).

(68-4) Síntesis de clorhidrato de (2-amino-2-(2-{4-[3-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol compuesto 68-4)

5 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 68-3 (410 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido blanco obtenido se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (458 mg) en forma de un polvo blanco.

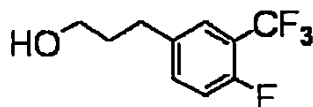
MS (ESI) m/z: 484 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,78 (2H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 2,58-2,62 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,52 (4H, d, J = 5,1 Hz), 4,06 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,40 (2H, t, J = 5,1 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (1H, s), 7,70 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,83 (3H, brs).

15 Ejemplo 69**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(69-1) Síntesis de 3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-propin-1-ol (compuesto 69-1)**

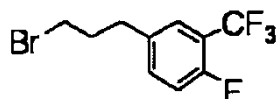
20 Una mezcla de 2-fluoro-5-yodobenzotrifluoruro (5,00 g), yoduro de cobre (I) (65,5 mg), trifenilfosfina (226 mg), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (356 mg), alcohol propargílico (1,12 ml), diisopropiletilamina (12,0 ml) y tetrahidrofurano (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 11 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 80:20) para dar el producto objeto (3,26 g) en forma de un aceite marrón.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,69 (1H, t, J = 6,2 Hz), 4,50 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,16 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,58-7,62 (1H, m), 7,69 (1H, dd, J = 1,4, 6,8 Hz).

(69-2) Síntesis de 3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-propanol (compuesto 69-2)

30 Una solución del compuesto 69-1 (3,26 g) y paladio sobre carbón al 10% (1,50 g) en 1,4-dioxano (70 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto objeto (3,01 g) en forma de un aceite marrón.

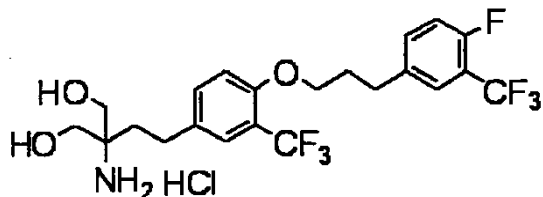
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,33 (1H, brs), 1,85-1,92 (2H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,68 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,09-7,13 (1H, m), 7,34-7,38 (1H, m), 7,41-7,43 (1H, m).

(69-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-4-fluoro-3-trifluorometilbenceno (compuesto 69-3)

El compuesto 69-2 (3,05 g) se disolvió en cloruro de metileno (46 ml), trifenilfosfina (4,00 g) y N-bromosuccinimida (2,69 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (2,86 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,08-2,15 (2H, m), 2,79 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,51 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 10,5, 8,4 Hz), 7,59-7,64 (2H, m).

(69-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 69-4)



El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 69-3 (410 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido blanco obtenido se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (467 mg) en forma de un polvo blanco.

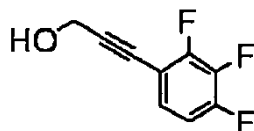
MS (ESI) m/z: 484 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,74-1,78 (2H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 2,54-2,62 (2H, m), 2,82 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,52 (4H, d, J = 5,2 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,40 (2H, t, J = 5,2 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,40-7,45 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,56-7,59 (2H, m), 7,82 (3H, brs).

Ejemplo 70

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2,3,4-trifluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

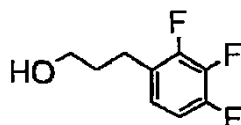
(70-1) Síntesis de 3-(2,3,4-trifluorofenil)-2-propin-1-ol (compuesto 70-1)



Una mezcla de 2,3,4-trifluoroyodobenceno (5,00 g), yoduro de cobre (I) (73,9 mg), trifenilfosfina (254 mg), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (402 mg), alcohol propargílico (1,26 ml), diisopropiletamina (13,5 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 80:20) para dar el producto objeto (3,14 g) en forma de un aceite marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$) δ (ppm): 1,73 (1H, t, J = 6,3 Hz), 4,53 (2H, d, J = 6,3 Hz), 6,90-6,97 (1H, m), 7,13-7,19 (1H, m).

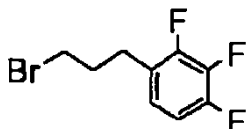
(70-2) Síntesis de 3-(2,3,4-trifluorofenil)-1-propanol (compuesto 70-2)



Una solución del compuesto 70-1 (3,14 g) y paladio sobre carbón al 10% (1,50 g) en 1,4-dioxano (70 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 9 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto objeto (2,88 g) en forma de un aceite verde oscuro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,34 (1H, brs), 1,83-1,90 (2H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,68 (2H, t, J = 6,2 Hz), 6,85-6,94 (2H, m).

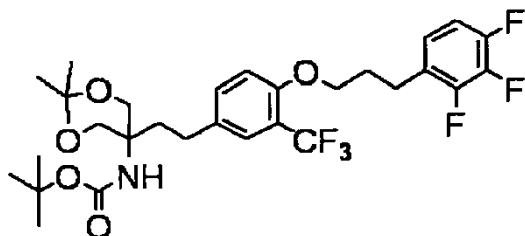
(70-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-2,3,4-trifluorobenceno (compuesto 70-3)



- 5 El compuesto 70-2 (2,90 g) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml), trifenilfosfina (4,40 g) y N-bromosuccinimida (2,99 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (3,14 g) en forma de un aceite incoloro.

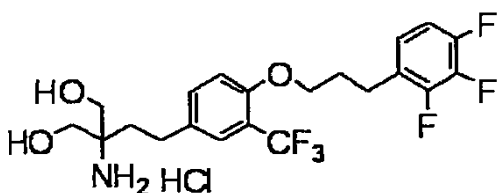
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,11-2,18 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,39 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,88-6,94 (2H, m).

(70-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(2,3,4-trifluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 70-4)



- 15 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 70-3 (362 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (700 mg) en forma de un sólido blanco.
- 20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,07-2,12 (2H, m), 2,52-2,56 (2H, m), 2,86 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,69 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,98 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,99 (1H, brs), 6,82-6,89 (3H, m), 7,26-7,28 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 1,8 Hz).

(70-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2,3,4-trifluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 70-5)

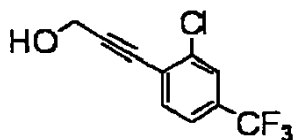


- 25 El compuesto 70-4 (700 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (520 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 452 [M+H]
- 30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 1,97-2,05 (2H, m), 2,58-2,63 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,52 (4H, d, J = 5,2 Hz), 4,07 (2H, t, J = 5,8 Hz), 5,40 (2H, t, J = 5,1 Hz), 7,12-7,18 (2H, m), 7,24-7,26 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,47 (1H, s), 7,85 (3H, brs).

Ejemplo 71

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2-cloro-4-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

(71-1) Síntesis de 3-(2-cloro-4-trifluorometilfenil)-2-propin-1-ol (compuesto 71-1)



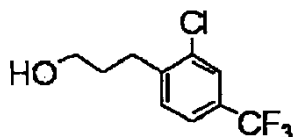
5

Una mezcla de 3-cloro-4-yodobenzotrifluoruro (5,00 g), yoduro de cobre (I) (62,1 mg), trifenilfosfina (214 mg), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (337 mg), alcohol propargílico (1,06 ml), diisopropiletilamina (11,4 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 80:20) para dar el producto objeto (3,05 g) en forma de un sólido marrón.

10

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,74 (1H, t, J = 6,3 Hz), 4,58 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,67 (1H, s).

(71-2) Síntesis de 3-(2-cloro-4-trifluorometilfenil)-1-propanol (compuesto 71-2)



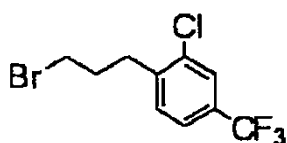
15

Una suspensión del compuesto 71-1 (3,05 g) y clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (3,00 g) en tolueno (80 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 65 °C durante 11 h. La mezcla de reacción se concentró, éter diisopropílico se añadió y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 70:30) para dar el producto objeto (2,52 g) en forma de un aceite marrón.

20

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,35 (1H, t, J = 4,8 Hz), 1,87-1,94 (2H, m), 2,90 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,71 (2H, q, J = 5,6 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,62 (1H, s).

(71-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-2-cloro-4-trifluorometilbenzoceno (compuesto 71-3)

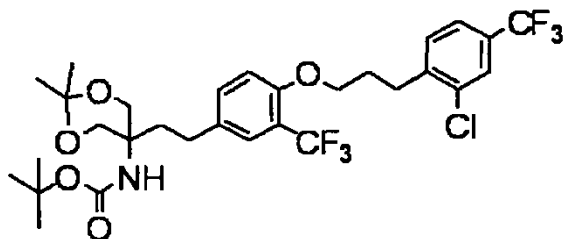


25

El compuesto 71-2 (2,48 g) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), trifenilfosfina (3,00 g) y N-bromosuccinimida (2,03 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (2,79 g) en forma de un aceite incoloro.

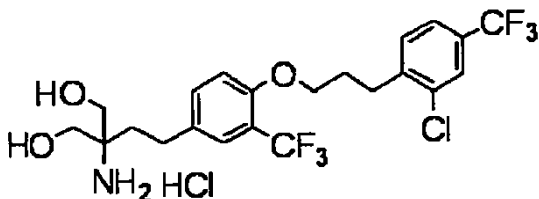
30

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,16-2,23 (2H, m), 2,97 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,43 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,62 (1H, s).

(71-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(2-cloro-4-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 71-4)

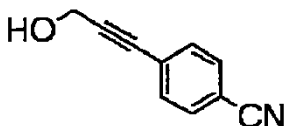
5 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 71-3 (431 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (790 mg) en forma de un sólido blanco.

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,48 (9H, s), 1,93-1,99 (2H, m), 2,12-2,23 (2H, m), 2,52-2,57 (2H, m), 3,02 (2H, brt, J = 6,6 Hz), 3,70 (2H, d, J = 11,6 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,6 Hz), 4,02 (2H, brs), 5,00 (1H, brs), 6,85 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,26-7,28 (1H, m), 7,33-7,45 (3H, m), 7,64 (1H, brs).

(71-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2-cloro-4-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 71-5)

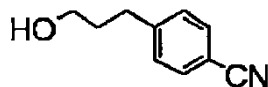
15 El compuesto 71-4 (790 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (560 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 500 [M+H]

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 2,58-2,63 (2H, m), 3,06 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,52 (4H, d, J = 5,0 Hz), 4,12 (2H, t, J = 5,8 Hz), 5,40 (2H, t, J = 5,1 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,77-7,89 (4H, m).

Ejemplo 72**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-cianofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(72-1) Síntesis de 3-(4-cianofenil)-2-propin-1-ol (compuesto 72-1)**

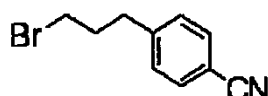
25 Una mezcla de 4-yodobenzonitrilo (10,0 g), yoduro de cobre (I) (166 mg), trifetilfosfina (572 mg), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (904 mg), alcohol propargílico (2,83 ml), diisopropilamina (30,5 ml) y tetrahidrofurano (170 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 - 67:33) para dar el producto objeto (5,79 g) en forma de un sólido marrón.

30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,72 (1H, t, J = 6,2 Hz), 4,53 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,2 Hz).

(72-2) Síntesis de 3-(4-cianofenil)-1-propanol (compuesto 72-2)

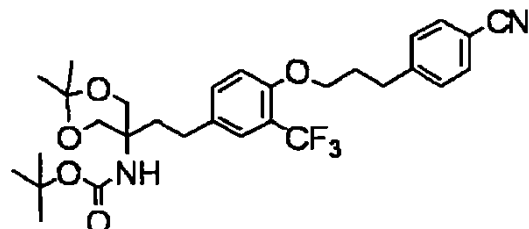
Una suspensión del compuesto 72-1 (5,79 g) y clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (5,00 g) en tolueno (150 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 65 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró, éter diisopropílico se añadió y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 50:50) para dar el producto objeto (4,20 g) en forma de un aceite marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,36 (1H, brs), 1,86-1,93 (2H, m), 2,79 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,68 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,2 Hz).

(72-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-4-cianobenceno (compuesto 72-3)

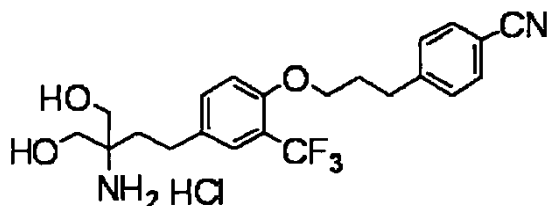
El compuesto 72-2 (4,22 g) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), trifenilfosfina (7,58 g) y N-bromosuccinimida (5,14 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (5,37 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,14-2,21 (2H, m), 2,86 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,39 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,2 Hz).

(72-4) Síntesis de éster t-butilico de ácido [5-(2-{4-[3-(4-cianofenil)propoxil-3-trifluorometilfenil]etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 72-4)

El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 72-3 (321 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (750 mg) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,94-1,98 (2H, m), 2,04-2,13 (2H, m), 2,52-2,57 (2H, m), 2,91 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,69 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,97 (2H, t, J = 5,8 Hz), 5,00 (1H, brs), 6,86 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,27-7,32 (3H, m), 7,38 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,56-7,60 (2H, m).

(72-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-cianofenil)propoxil-3-trifluorometilfenil]etil)propano-1,3-diol (compuesto 72-5)

El compuesto 72-4 (750 mg) se disolvió en un disolvente mixto de etanol (10 ml) y metanol (10 ml), ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,041 g) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. A la mezcla de reacción se añadió hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de

etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en cloruro de metileno (15 ml) se añadió dioxano con contenido de cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (390 mg) en forma de un polvo blanco.

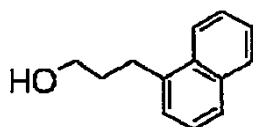
MS (ESI) m/z: 423 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 2,02-2,06 (2H, m), 2,58-2,63 (2H, m), 2,83 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,52 (4H, d, J = 5,2 Hz), 4,03 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,36 (2H, t, J = 5,1 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,40-7,48 (4H, m), 7,76 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,84 (3H, brs).

10 Ejemplo 73

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(1-naftil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

(73-1) Síntesis de 3-(1-naftil)-1-propanol (compuesto 73-1)

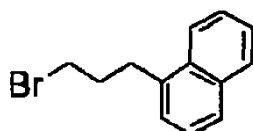


15 Ácido 3-(1-naftil)acrílico (5,00 g) se disolvió en metanol (30 ml) y tetrahidrofurano (50 ml), paladio sobre carbón al 10% (2,40 g) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 13 h. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, la solución se filtró y el filtrado se concentró para dar un sólido blanco (5,00 g). El sólido blanco se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y una solución de tetrahidrofurano-borano-tetrahidrofurano (1 mol/l, 27,4 ml) se añadió gota a gota a la mezcla bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 18 h. A la mezcla de reacción se

20 añadió agua y solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (4,70 g) en forma de un aceite incoloro.

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,32 (1H, brs), 2,00-2,07 (2H, m), 3,19 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,73-3,78 (2H, m), 7,34-7,42 (2H, m), 7,47-7,52 (2H, m), 7,72 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,84-7,87 (1H, m), 8,07 (1H, d, J = 8,2 Hz).

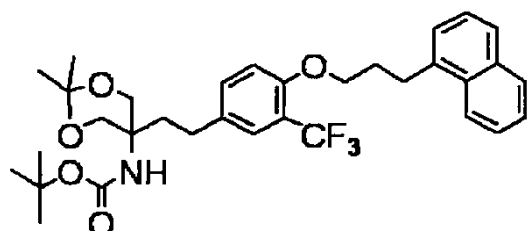
(73-2) Síntesis de 1-(3-bromopropil)naftaleno (compuesto 73-2)



30 El compuesto 73-1 (4,70 g) se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), trifenilfosfina (7,13 g) y N-bromosuccinimida (4,84 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (5,67 g) en forma de un aceite incoloro.

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,27-2,34 (2H, m), 3,26 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,47 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,35-7,43 (2H, m), 7,46-7,55 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,3 Hz).

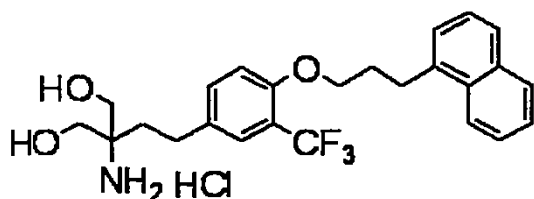
(73-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(1-naftil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 73-3)



El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 73-2 (356 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (620 mg) en forma de un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,48 (9H, s), 1,94-1,99 (2H, m), 2,22-2,28 (2H, m), 2,53-2,57 (2H, m), 3,31 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,70 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,06 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,00 (1H, brs), 6,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,25-7,28 (1H, m), 7,32-7,40 (3H, m), 7,45-7,53 (2H, m), 7,72 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,84-7,87 (1H, m), 8,12 (1H, d, J = 7,9 Hz).

10 **(73-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(1-naftil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 73-4)**



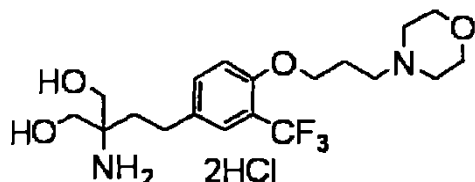
El compuesto 73-3 (620 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (490 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 448 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,76-1,80 (2H, m), 2,09-2,14 (2H, m), 2,60-2,65 (2H, m), 3,21-3,25 (2H, m), 3,53 (4H, d, J = 5,1 Hz), 4,15 (2H, t, J = 5,8 Hz), 5,42 (2H, t, J = 5,1 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,36 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,41-7,47 (2H, m), 7,50-7,54 (3H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,87 (3H, brs), 7,92-7,94 (1H, m), 8,10-8,13 (1H, m).

Ejemplo 74

20 **Diclorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol**

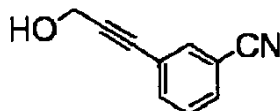
(74-1) Síntesis de diclorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 74-1)



Trifenilfosfina (625 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), azodicarboxilato de diisopropilo (solución toluénica al 40%, 1,27 ml), 4-(3-hidroxiopropil)morfolina (0,347 ml) y compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y 500 mg del residuo obtenido (1 g) se purificó por HPLC. El residuo obtenido se convirtió en clorhidrato por adición de éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 5 ml) y el precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (80 mg) en forma de un polvo blanco.

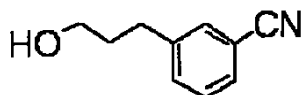
MS (ESI) m/z: 407 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 2,18-2,29 (2H, m), 2,60-2,66 (2H, m), 3,00-3,11 (2H, m), 3,12-3,20 (2H, m), 3,34-3,44 (2H, m), 3,52 (4H, s), 3,80-3,86 (2H, m), 3,97 (2H, d, J = 11,3 Hz), 4,18 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,41 (2H, brs), 7,22 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,47-7,49 (2H, m), 7,90 (3H, brs), 11,3 (1H, brs).

Ejemplo 75**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-cianofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(75-1) Síntesis de 3-(3-cianofenil)-2-propin-1-ol (compuesto 75-1)**

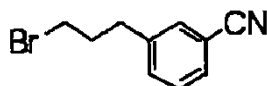
- 5 Una mezcla de 3-yodobenzonitrilo (10,0 g), yoduro de cobre (I) (166 mg), trifenilfosfina (572 mg), aducto de tris(dibencilideno)acetato de paladio (0) y cloroformo (904 mg), alcohol propargílico (2,83 ml), diisopropilamina (30,5 ml) y tetrahidrofurano (170 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 - 67:33) para dar el producto objeto (5,59 g) en forma de un sólido marrón.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,76 (1H, t, J = 6,2 Hz), 4,51 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,44 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,71 (1H, s).

(75-2) Síntesis de 3-(3-cianofenil)-1-propanol (compuesto 75-2)

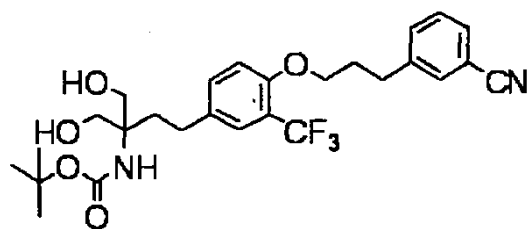
- 15 Una suspensión de compuesto 75-1 (5,59 g) y clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (5,00 g) en tolueno (110 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 65 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró, éter diisopropílico se añadió y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 - 50:50) para dar el producto objeto (4,24 g) en forma de un aceite marrón.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,41 (1H, brs), 1,86-1,93 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,68 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,37-7,41 (1H, m), 7,44-7,46 (1H, m), 7,49-7,50 (2H, m).

(75-3) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-3-cianobenceno (compuesto 75-3)

- 25 El compuesto 75-2 (4,45 g) se disolvió en cloruro de metileno (95 ml), trifenilfosfina (8,13 g) y N-bromosuccinimida (5,51 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) para dar el producto objeto (5,44 g) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,09-2,16 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,51 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,51 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,59 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,72 (1H, s).

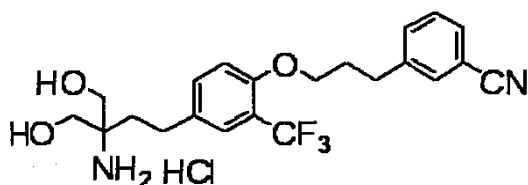
(75-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido [3-{4-[3-(3-cianofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-1,1-bis(hidroximetil)propil]carbámico (compuesto 75-4)

- 35 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (493 mg) y el compuesto 75-3 (320 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se

secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido blanco obtenido se disolvió en un disolvente mixto de etanol (6 ml) y metanol (4 ml), ácido p-toluensulfónico monohidrato (41 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. El hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (480 mg) en forma de un sólido blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,62 (9H, s), 2,01-2,05 (2H, m), 2,21-2,30 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,65 (2H, dd, J = 10,6, 5,6 Hz), 3,74 (2H, dd, J = 10,6, 5,6 Hz), 4,24-4,28 (2H, m), 4,84 (2H, t, J = 5,8 Hz), 6,28 (1H, brs), 7,36 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,63 (1H, s), 7,72 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,78 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,89 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,92 (1H, s).

(75-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-cianofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 75-5)



Al compuesto 75-4 (100 mg) se añadió dioxano con contenido de cloruro de hidrógeno (4 mol/2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (70 mg) en forma de un polvo blanco.

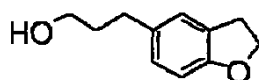
MS (ESI) m/z: 423 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,78 (2H, m), 2,02-2,09 (2H, m), 2,57-2,62 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,51 (4H, d, J = 5,0 Hz), 4,05 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,39 (2H, t, J = 5,2 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,47-7,49 (1H, m), 7,51 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,56 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,67-7,69 (2H, m), 7,82 (3H, brs).

Ejemplo 76

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

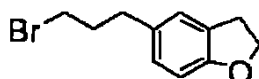
(76-1) Síntesis de 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1-propanol (compuesto 76-1)



Ácido 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propiónico (2,00 g) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y una solución de tetrahidrofurano-borano-tetrahidrofurano (1 mol/l, 11,5 ml) se añadió gota a gota a la mezcla bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (1,91 g) en forma de un aceite incoloro.

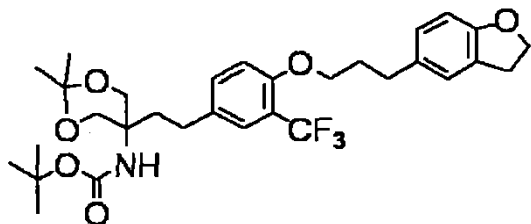
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,21-1,26 (1H, m), 1,82-1,89 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,18 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,65 (2H, q, J = 6,2 Hz), 4,54 (2H, t, J = 8,7 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,03 (1H, brs).

(76-2) Síntesis de 5-(3-bromopropil)-2,3-dihidrobenzofurano (compuesto 76-2)



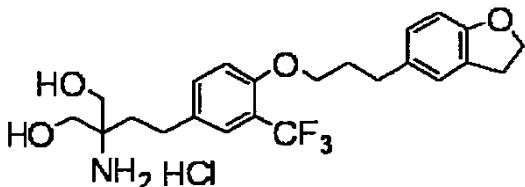
El compuesto 76-1 (1,91 g) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml), trifenilfosfina (2,97 g) y N-bromosuccinimida (2,01 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (2,31 g) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,08-2,16 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,18 (2H, t, J = 8,7 Hz), 3,39 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,55 (2H, t, J = 8,7 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,03 (1H, brs).

(76-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propoxil-3-trifluorometilfenil]etil}-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbámico (compuesto 76-3)

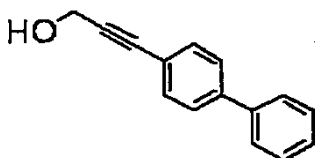
5 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 76-2 (345 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (740 mg) en forma de un sólido blanco.

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,04-2,14 (2H, m), 2,51-2,56 (2H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,17 (2H, t, J = 8,5 Hz), 3,69 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,98 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,51-4,57 (2H, m), 4,99 (1H, brs), 6,69 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,03 (1H, brs), 7,24-7,27 (1H, m), 7,36 (1H, brd, J = 1,7 Hz).

(76-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propoxil-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol (compuesto 76-4)

15 El compuesto 76-3 (740 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (500 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 440 [M+H]

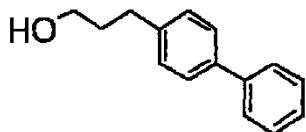
20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 1,92-1,99 (2H, m), 2,59-2,67 (4H, m), 3,12 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,52 (4H, brs), 4,03 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,47 (2H, t, J = 8,6 Hz), 5,40 (2H, brs), 6,65 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,05 (1H, brs), 7,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (1H, brs), 7,84 (3H, brs).

Ejemplo 77**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(bifenil-4-il)propoxil]-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol****(77-1) Síntesis de 3-(4-bifenil)-2-propin-1-ol (compuesto 77-1)**

25 Una mezcla de 4-yodobifenilo (5,00 g), yoduro de cobre (I) (68,0 mg), trifenilfosfina (234 mg), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (370 mg), alcohol propargílico (1,16 ml), diisopropiletamina (12,4 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 60:40) para dar el producto objeto (3,88 g) en forma de un sólido marrón.

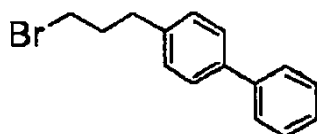
30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,65 (1H, t, J = 6,2 Hz), 4,53 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,34-7,38 (1H, m), 7,45 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,50-7,52 (2H, m), 7,55-7,57 (2H, m), 7,58-7,60 (2H, m).

35

(77-2) Síntesis de 3-(4-bifenil)-1-propanol (compuesto 77-2)

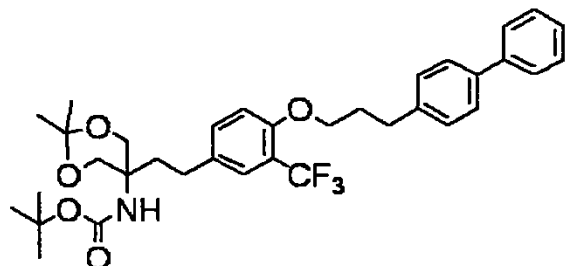
5 Una solución del compuesto 77-1 (3,88 g) y paladio sobre carbón al 10% (1,94 g) en 1,4-dioxano (120 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 9 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 60:40) para dar el producto objeto (2,09 g) en forma de un polvo blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,29 (1H, t, J = 4,9 Hz), 1,90-1,98 (2H, m), 2,76 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,72 (2H, q, J = 5,9 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,31-7,35 (1H, m), 7,43 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,52-7,54 (2H, m), 7,57-7,59 (2H, m).

(77-3) Síntesis de 4-(3-bromopropil)bifenilo (compuesto 77-3)

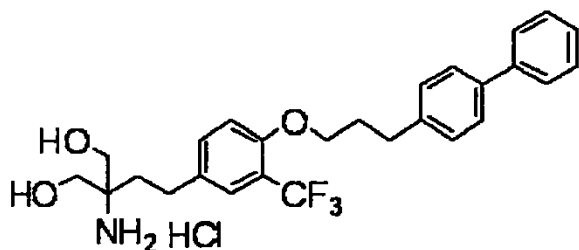
10 El compuesto 77-2 (2,02 g) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml), trifetilfosfina (2,75 g) y N-bromosuccinimida (1,87 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h y a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifetilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (2,40 g) en forma de un aceite incoloro.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,17-2,24 (2H, m), 2,82 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,43 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,25-7,29 (3H, m), 7,31-7,35 (1H, m), 7,43 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,52-7,54 (2H, m), 7,57-7,59 (2H, m).

(77-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(bifenil-4-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 77-4)

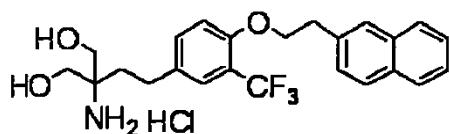
25 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 77-3 (394 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (870 mg) en forma de un sólido blanco.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,13-2,16 (2H, m), 2,52-2,57 (2H, m), 2,88 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,69 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,02 (2H, t, J = 5,9 Hz), 5,00 (1H, brs), 6,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,24-7,29 (3H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 7,41-7,45 (2H, m), 7,50-7,54 (2H, m), 7,57-7,59 (2H, m).

(77-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(bifenil-4-il)propoxil-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol (compuesto 77-5)

5 El compuesto 77-4 (870 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (530 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 474 [M+H]

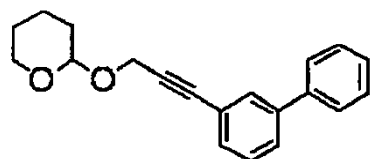
10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,75-1,80 (2H, m), 2,02-2,09 (2H, m), 2,59-2,64 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,52 (4H, d, J = 4,7 Hz), 4,08 (2H, t, J = 5,9 Hz), 5,40 (2H, t, J = 5,0 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,24-7,47 (3H, m), 7,49 (1H, brs), 7,59 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,64 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,85 (3H, brs).

Ejemplo 78**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[2-(2-naftil)etoxi]-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol****(78-1) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[2-(2-naftil)etoxi]-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol (compuesto 78-1)**

15 Trifenilfosfina (1,25 g) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), azodicarboxilato de diisopropilo (solución toluénica al 40%, 2,51 ml), 2-naftalenoetanol (838 mg) y el compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (1,00 g) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en etanol (20 ml), ácido clorhídrico concentrado (2,0 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar un polvo blanco. El polvo blanco se purificó por HPLC, el residuo obtenido se convirtió en clorhidrato por adición de éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 15 ml) y el precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (790 mg) en forma de un polvo blanco.

25 MS (ESI) m/z: 434 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,72-1,77 (2H, m), 2,57-2,61 (2H, m), 3,20 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,50 (4H, d, J = 4,5 Hz), 4,37 (2H, t, J = 6,5 Hz), 5,37 (2H, t, J = 4,9 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,43-7,51 (5H, m), 7,77 (3H, brs), 7,81-7,89 (4H, m).

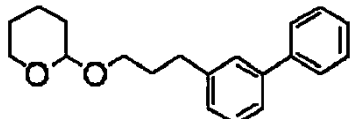
Ejemplo 79**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(bifenil-3-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol****(79-1) Síntesis de 1-(3-bifenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1-propino (compuesto 79-1)**

35 Una mezcla de 3-bromobifenilo (5,00 g), carbonato de cesio (18,2 g), 2-(2-propinilo)tetrahidropirano (4,53 ml), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (615 mg), dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) (111 mg) y acetonitrilo (90 ml) se agitó a 90 °C durante 11 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se

evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 80:20) para dar el producto objeto (1,90 g) en forma de un aceite marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,53-1,72 (4H, m), 1,75-1,91 (2H, m), 3,55-3,61 (1H, m), 3,88-3,93 (1H, m), 4,49 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 4,54 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 4,92 (1H, t, $J = 3,4$ Hz), 7,34-7,40 (2H, m), 7,42-7,46 (3H, m), 7,53-7,58 (3H, m), 7,69-7,70 (1H, m).

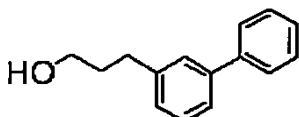
(79-2) Síntesis de 1-(3-bifenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propano (compuesto 79-2)



Una solución del compuesto 79-1 (1,90 g) y paladio sobre carbón al 10% (0,95 g) en 1,4-dioxano (40 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto objeto (1,94 g) en forma de un aceite amarillo.

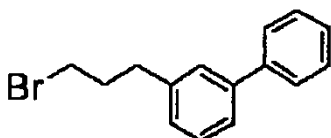
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,50-1,64 (4H, m), 1,70-1,77 (1H, m), 1,81-1,89 (1H, m), 1,98 (2H, quint, $J = 7,2$ Hz), 2,72-2,84 (2H, m), 3,41-3,53 (2H, m), 3,81 (1H, dt, $J = 9,8, 6,5$ Hz), 3,85-3,91 (1H, m), 4,59 (1H, t, $J = 3,6$ Hz), 7,18-7,20 (1H, m), 7,31-7,37 (2H, m), 7,41-7,45 (4H, m), 7,58-7,60 (2H, m).

(79-3) Síntesis de 3-(3-bifenil)-1-propanol (compuesto 79-3)



Una solución del compuesto 79-2 (1,94 g) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (10,0 mg) en metanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. A la mezcla de reacción se añadió trietilamina (0,10 ml) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 70:30) para dar el producto objeto (1,24 g) en forma de un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,34 (1H, brs), 1,91-1,99 (2H, m), 2,78 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 3,71 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 7,19-7,20 (1H, m), 7,32-7,38 (2H, m), 7,42-7,46 (4H, m), 7,58-7,60 (2H, m).

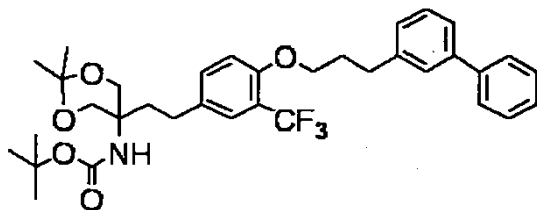
(79-4) Síntesis de 3-(3-bromopropil)bifenilo (compuesto 79-4)



El compuesto 79-3 (1,23 g) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml), trifenilfosfina (1,67 g) y N-bromosuccinimida (1,13 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h y a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (1,49 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,18-2,26 (2H, m), 2,85 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,43 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,33-7,39 (2H, m), 7,42-7,46 (4H, m), 7,57-7,60 (2H, m).

(79-5) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(bifenil-3-il)propoxil-3-trifluorometilfenil]etil}-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbámico (compuesto 79-5)

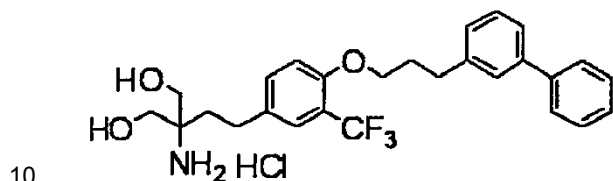


El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 79-4 (394 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadió

agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (810 mg) en forma de un sólido blanco.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,14-2,18 (2H, m), 2,51-2,56 (2H, m), 2,90 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,69 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,89 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,02 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 5,00 (1H, brs), 6,85 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,24-7,27 (1H, m), 7,33-7,40 (2H, m), 7,41-7,46 (5H, m), 7,53-7,60 (2H, m).

(79-6) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(bifenil-3-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 79-6)



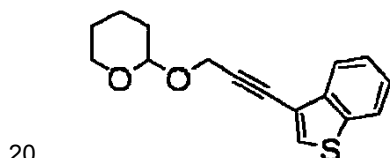
El compuesto 79-5 (810 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (530 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z : 474 [M+H]

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,59-2,63 (2H, m), 2,83 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,52 (4H, d, $J = 4,6$ Hz), 4,07 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 5,40 (2H, t, $J = 4,9$ Hz), 7,18 (2H, t, $J = 9,0$ Hz), 7,33-7,49 (8H, m), 7,58 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,78 (3H, brs).

Ejemplo 80

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(benzotiofen-3-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

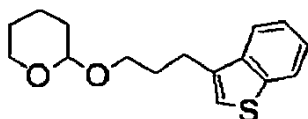
(80-1) Síntesis de 1-(3-benzotienil)-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-1-propino (compuesto 80-1)



25 Una mezcla de 3-bromobenzotiofeno (5,00 g), carbonato de cesio (20,0 g), 2-(2-propinilo)tetrahidropirano (4,96 ml), 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo (672 mg), dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) (122 mg) y acetonitrilo (100 ml) se agitó a 90 °C durante 11 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 80:20) para dar el producto objeto (2,19 g) en forma de un aceite marrón.

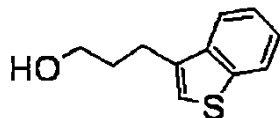
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,52-1,73 (4H, m), 1,76-1,92 (2H, m), 3,57-3,62 (1H, m), 3,90-3,95 (1H, m), 4,57 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 4,59 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 4,97 (1H, t, $J = 3,4$ Hz), 7,39 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,42-7,46 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,84 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,95 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

30 **(80-2) Síntesis de 1-(3-benzotienil)-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propano (compuesto 80-2)**



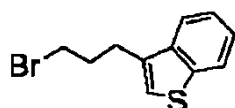
Una solución del compuesto 80-1 (2,19 g) y paladio sobre carbón al 10% (1,10 g) en 1,4-dioxano (70 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 9 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto objeto (2,04 g) en forma de un aceite amarillo.

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,51-1,65 (4H, m), 1,71-1,78 (1H, m), 1,82-1,90 (1H, m), 2,06 (2H, quint, $J = 7,0$ Hz), 2,89-3,02 (2H, m), 3,46-3,54 (2H, m), 3,83-3,92 (2H, m), 4,59-4,61 (1H, m), 7,11 (1H, s), 7,32-7,40 (2H, m), 7,76-7,78 (1H, m), 7,86 (1H, d, $J = 8,2$ Hz).

(80-3) Síntesis de 3-(3-benzotienil)-1-propanol (compuesto 80-3)

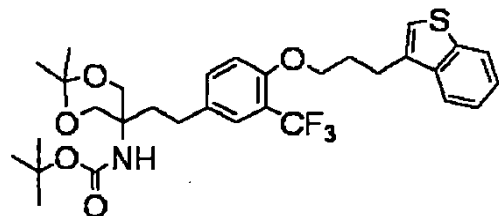
Una solución del compuesto 80-2 (2,04 g) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (10,0 mg) en metanol (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado se añadió a la mezcla de reacción y metanol se evaporó a presión reducida. Se añadió agua a la mezcla obtenida y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto objeto (1,48 g) en forma de un aceite marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,37 (1H, brs), 2,03 (2H, quint, $J = 7,0$ Hz), 2,96 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,75 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 7,12 (1H, s), 7,32-7,41 (2H, m), 7,77 (1H, dd, $J = 1,2, 7,3$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 1,2, 7,3$ Hz).

(80-4) Síntesis de 3-(3-bromopropil)benzotiofeno (compuesto 80-4)

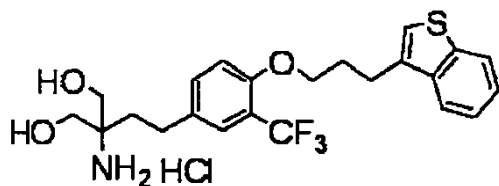
El compuesto 80-3 (1,46 g) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml), trifetilfosfina (2,19 g) y N-bromosuccinimida (1,49 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifetilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (1,64 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,25-2,33 (2H, m), 3,05 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,47 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 7,16 (1H, s), 7,33-7,42 (2H, m), 7,77 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 7,5, 1,0$ Hz).

(80-5) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(benzotiofen-3-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 80-5)

El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 80-4 (365 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (800 mg) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,48 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,21-2,27 (2H, m), 2,52-2,57 (2H, m), 3,09 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,69 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,89 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,05 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 5,00 (1H, brs), 6,85 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,11 (1H, brs), 7,24-7,28 (1H, m), 7,33-7,40 (3H, m), 7,77-7,80 (1H, m), 7,84-7,87 (1H, m).

(80-6) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(benzotiofen-3-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 80-6)

El compuesto 80-5 (800 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (510 mg) en forma de un polvo blanco.

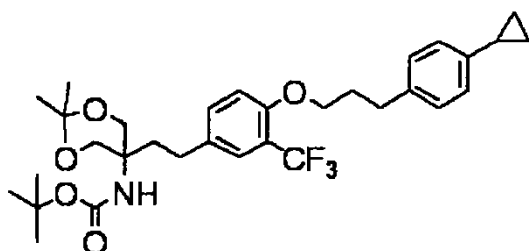
MS (ESI) m/z: 454 [M+H]

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 2,11-2,18 (2H, m), 2,59-2,64 (2H, m), 3,00 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,52 (4H, d, J = 4,4 Hz), 4,16 (2H, t, J = 5,9 Hz), 5,40 (2H, t, J = 4,7 Hz), 7,19 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,35-7,40 (2H, m), 7,41-7,46 (2H, m), 7,49 (1H, brs), 7,78-7,87 (4H, m), 7,97-8,00 (1H, m).

Ejemplo 81

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-ciclopropilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

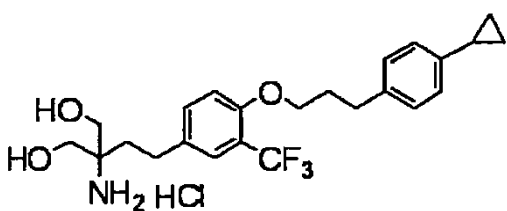
- 10 **(81-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(4-ciclopropilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 81-1)**



- 15 El compuesto 41-4 (500 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (1,6 ml), fosfato tripotásico (430 mg), acetato de paladio (9,0 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (17 mg), ácido ciclopropilborónico (85 mg) y agua (40 μl) se añadieron y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (440 mg) en forma de un aceite incoloro.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0,57-0,62 (2H, m), 0,87-0,92 (2H, m), 1,31 (3H, s), 1,32 (3H, s), 1,40 (9H, s), 1,82-1,87 (1H, m), 1,91-1,99 (4H, m), 2,44-2,50 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,66 (2H, d, J = 11,5 Hz), 3,88 (2H, d, J = 11,1 Hz), 4,01 (2H, t, J = 5,4 Hz), 6,66 (1H, brs), 6,98 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,06 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,36-7,39 (2H, m).

(81-2) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-ciclopropilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 81-2)



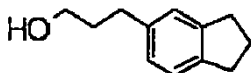
- 25 El compuesto 81-1 (440 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (300 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 438 [M+H]

- 30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0,61 (2H, dd, J = 9,6, 5,4 Hz), 0,90 (2H, dd, J = 13,1, 5,4 Hz), 1,74-1,78 (2H, m), 1,86 (1H, ddd, J = 13,4, 9,0, 5,4 Hz), 1,98 (2H, quint, J = 6,8 Hz), 2,58-2,62 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,52 (4H, d, J = 4,7 Hz), 4,02 (2H, t, J = 5,8 Hz), 5,40 (2H, t, J = 4,7 Hz), 6,98 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,06 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,48 (1H, s), 7,81 (3H, brs).

Ejemplo 82

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{3-(indan-5-il)propoxi}-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

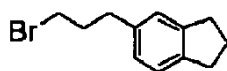
- 35 **(82-1) Síntesis de 3-(indan-5-il)propanol (compuesto 82-1)**



El compuesto 56-2 (4,20 g) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y borhidruro de litio (1,33 g) se añadió bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se añadió a (dioxano 1 M con contenido de cloruro de hidrógeno:alcohol diisopropílico = 1:3, 50 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 10 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (10 ml), ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,040 g) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 24 h. El hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (1,41 g) en forma de un aceite incoloro. El producto objeto contenido contenía 3-(3H-inden-5-il)propanol en aproximadamente el 40%.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,23-1,29 (1H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 2,65-2,70 (2H, m), 2,85-2,90 (4H, m), 3,66-3,70 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,08 (1H, brs), 7,32 (1H, d, J = 7,8 Hz).

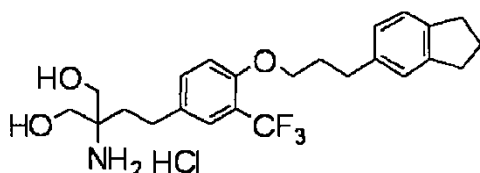
(82-2) Síntesis de 5-(3-bromopropil)indano (compuesto 82-2)



El compuesto (1,41 g) obtenido en el Ejemplo (82-1) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), trifenilfosfina (2,31 g) y N-bromosuccinimida (1,57 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (700 mg) en forma de un aceite incoloro. El compuesto obtenido contenía 5-(3-bromopropil)-3H-indeno en aproximadamente el 40%.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,02-2,08 (2H, m), 2,10-2,19 (2H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,81-2,90 (4H, m), 3,38-3,42 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,07 (1H, brs), 7,15 (1H, d, J = 7,6 Hz).

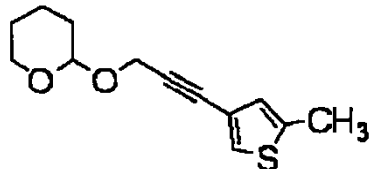
(82-3) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(indan-5-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 82-3)



El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto (342 mg) obtenido en el Ejemplo (82-2) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar un polvo blanco. El polvo blanco se disolvió en metanol (20 ml), paladio sobre carbón al 10% (100 mg) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 14 h. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y la solución se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (510 mg) en forma de un polvo blanco.

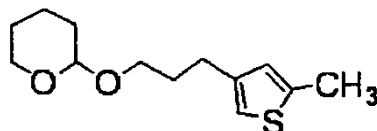
MS (ESI) m/z: 438 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 1,94-2,01 (4H, m), 2,59-2,63 (2H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,77-2,82 (4H, m), 3,52 (4H, d, J = 4,9 Hz), 4,03 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,40 (2H, t, J = 5,0 Hz), 6,92 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,05 (1H, brs), 7,10-7,17 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (1H, brs), 7,86 (3H, brs).

Ejemplo 83**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2-metil-4-tienil)propoxi]-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol****(83-1) Síntesis de 1-(2-metiltiofen-4-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1-propino (compuesto 83-1)**

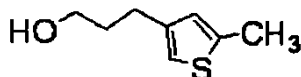
- 5 Una mezcla de 4-bromo-2-metiltiofeno (5,00 g), carbonato de cesio (23,9 g), 2-(2-propiniloxi)tetrahidropirano (5,96 ml), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (806 mg), dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) (147 mg) y acetonitrilo (90 ml) se agitó a 90 °C durante 11 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 80:20) para dar el producto objeto (1,48 g) en forma de un aceite marrón.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,53-1,69 (4H, m), 1,72-1,89 (2H, m), 2,44 (3H, s), 3,53-3,58 (1H, m), 3,85-3,91 (1H, m), 4,43 (1H, d, J = 15,8 Hz), 4,47 (1H, d, J = 15,8 Hz), 4,88 (1H, t, J = 3,3 Hz), 6,76 (1H, s), 7,21 (1H, s).

(83-2) Síntesis de 1-(2-metiltiofen-4-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propano (compuesto 83-2)

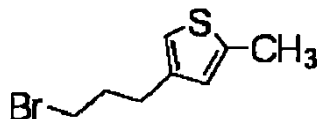
- 15 Una solución del compuesto 83-1 (1,48 g) y paladio sobre carbón al 10% (0,75 g) en 1,4-dioxano (40 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto objeto (1,47 g) en forma de un aceite marrón.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,51-1,62 (4H, m), 1,69-1,76 (1H, m), 1,80-1,93 (3H, m), 2,45 (3H, s), 2,61-2,67 (2H, m), 3,41 (1H, dt, J = 9,9, 6,4 Hz), 3,47-3,53 (1H, m), 3,77 (1H, dt, J = 9,8, 6,5 Hz), 3,84-3,90 (1H, m), 4,57-4,58 (1H, m), 6,61 (1H, s), 6,68 (1H, s).

(83-3) Síntesis de 1-(2-metiltiofen-4-il)-1-propanol (compuesto 83-3)

- 25 Una solución del compuesto 83-2 (1,47 g) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (10,0 mg) en metanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Trietilamina (0,10 ml) se añadió a la mezcla de reacción y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 70:30) para dar el producto objeto (0,73 g) en forma de un aceite marrón.

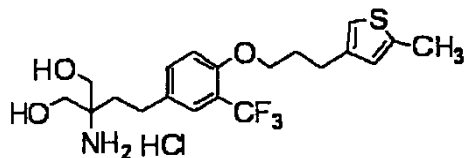
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,29 (1H, brs), 1,83-1,90 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,64 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,68 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,61 (1H, s), 6,69 (1H, s).

(83-4) Síntesis de 4-(3-bromopropil)-2-metiltiofeno (compuesto 83-4)

- 30 El compuesto 83-3 (720 mg) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), trifenilfosfina (1,33 g) y N-bromosuccinimida (0,902 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (50 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo) para dar el producto objeto (840 mg) en forma de un aceite incoloro. El producto objeto contenido contenía 2-bromo-3-(3-bromopropil)-5-metiltiofeno en aproximadamente el 15%.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,09-2,16 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,70 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,39-3,42 (2H, m), 6,60 (1H, s), 6,72 (1H, s).

(83-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2-metil-4-tienil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 83-5)



10 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (493 mg) y el compuesto (313 mg) obtenido en el Ejemplo (83-4) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (10 ml), ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,041 g) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12,5 h. El hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en cloruro de metileno (15 ml) se añadió dioxano con contenido de cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar un polvo blanco. El polvo blanco se separó por HPLC usando NOVApack (marca registrada) HR C18 (0,05% de ácido trifluoroacético-agua/acetronitrilo), un pico de componente principal (pico primario con un tiempo de retención más corto) se recolectó y el residuo obtenido se convirtió en clorhidrato por adición de éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 15 ml) y el precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (260 mg) en forma de un polvo blanco.

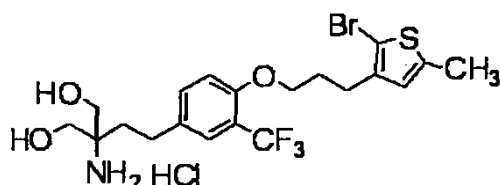
MS (ESI) m/z: 418 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 1,96-2,02 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,59-2,67 (4H, m), 3,52 (4H, d, J = 4,6 Hz), 4,05 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,40 (2H, t, J = 4,9 Hz), 6,68 (1H, s), 6,85 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,85 (3H, brs).

25 **Ejemplo 84**

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2-bromo-5-metil-3-tienil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

(84-1) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2-bromo-5-metil-3-tienil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 84-1)



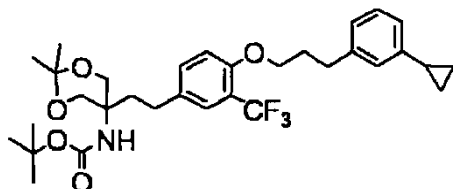
30 En la purificación por HPLC en el Ejemplo (83-5), se recolectó un pico de subcomponente (pico secundario con un tiempo de retención más largo) y el residuo obtenido se convirtió en clorhidrato por adición de éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 10 ml) y el precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (40 mg) en forma de un polvo amarillo pálido.

MS (ESI) m/z: 496, 498 [M+H]

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,72-1,77 (2H, m), 1,91-1,99 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,54-2,67 (4H, m), 3,50 (4H, d, J = 4,4 Hz), 4,06 (2H, t, J = 5,9 Hz), 5,36 (2H, brs), 6,67 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,47 (1H, brs), 7,65 (3H, brs).

Ejemplo 85**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-ciclopropilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol**

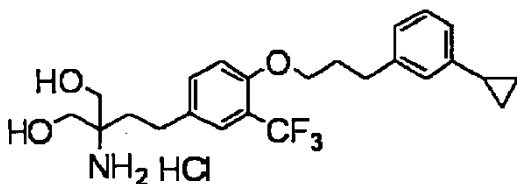
(85-1) Síntesis de éster t-butilico de ácido [5-(2-{4-[3-(3-ciclopropilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 85-1)



5 El compuesto 40-4 (400 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (1,3 ml), fosfato tripotásico (350 mg), acetato de paladio (7,2 mg), 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo (13 mg) y ácido ciclopropilborónico (80 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. El agua (30 µl) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 5,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (330 mg) en forma de un sólido blanco.

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,56 (2H, ddd, J = 6,1, 4,8, 4,2 Hz), 0,88 (2H, ddd, J = 8,4, 6,4, 4,1 Hz), 1,31 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,40 (9H, s), 1,80-1,87 (1H, m), 1,91-2,02 (4H, m), 2,45-2,50 (2H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,66 (2H, d, J = 11,6 Hz), 3,88 (2H, d, J = 11,3 Hz), 4,00 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,66 (1H, brs), 6,87 (1H, s), 6,87 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,11-7,16 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,40 (1H, s).

(85-2) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-ciclopropilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 85-2)



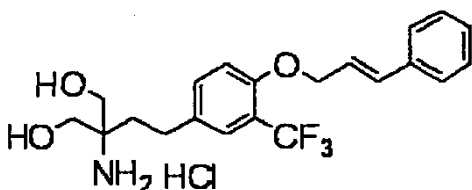
20 El compuesto 85-1 (330 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (168 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 438 [M+H]

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,57 (2H, ddd, J = 6,5, 5,2, 4,3 Hz), 0,89 (2H, ddd, J = 8,4, 6,5, 4,3 Hz), 1,76-1,79 (2H, m), 1,81-1,88 (1H, m), 1,99 (2H, quint, J = 6,4 Hz), 2,58-2,63 (2H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,52 (4H, d, J = 5,2 Hz), 4,01 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,40 (2H, t, J = 5,2 Hz), 6,87 (1H, s), 6,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,12-7,16 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,84 (3H, brs).

Ejemplo 86**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-fenilaliloxi)-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol**

30 **(86-1) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-fenilaliloxi)-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 86-1)**



35 Trifenilfosfina (625 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml), éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico (solución toluénica al 40%, 1,25 ml) y alcohol cinnamílico (320 mg) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se

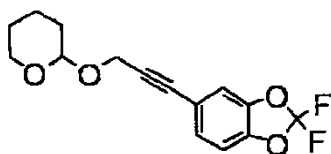
extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en crudo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo). El aceite incoloro obtenido se disolvió en etanol (10 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (139 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 396 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 2,59-2,63 (2H, m), 3,52 (4H, d, J = 5,1 Hz), 4,85 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,40 (2H, t, J = 5,2 Hz), 6,48 (1H, dt, J = 16,0, 5,6 Hz), 6,78 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,27-7,30 (2H, m), 7,36 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,46-7,49 (4H, m), 7,82 (3H, brs).

Ejemplo 87

10 Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)propoxil-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol

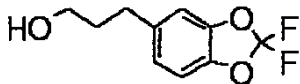
(87-1) Síntesis de 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1-propino (compuesto 87-1)



15 Una mezcla de 5-bromo-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (10,0 g), carbonato de cesio (35,0 g), 2-(2-propinilo)tetrahidropirano (8,90 ml), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (1,24 g), dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) (219 mg) y acetonitrilo (100 ml) se agitó a 90 °C durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (6,53 g) en forma de un aceite marrón.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,54-1,69 (4H, m), 1,73-1,90 (2H, m), 3,55-3,59 (1H, m), 3,85-3,91 (1H, m), 4,43 (1H, d, J = 15,7 Hz), 4,51 (1H, d, J = 15,7 Hz), 4,87 (1H, t, J = 3,3 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 8,5, 1,3 Hz).

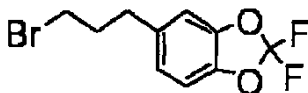
(87-2) Síntesis de 2,2-difluoro-5-(3-hidroxipropil)-1,3-benzodioxol (compuesto 87-2)



25 Una solución del compuesto 87-1 (6,53 g) y paladio sobre carbón al 10% (3,00 g) en acetato de etilo (30 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. A una solución del residuo obtenido en metanol (30 ml) se añadió ácido p-toluensulfónico monohidrato (30,0 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (3,54 g) en forma de un aceite amarillo.

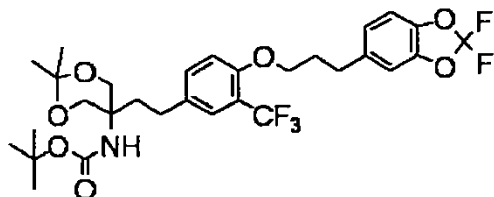
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,24-1,28 (1H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 2,72 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,65-3,69 (2H, m), 6,87-6,92 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,0 Hz).

(87-3) Síntesis de 5-(3-bromopropil)-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (compuesto 87-3)



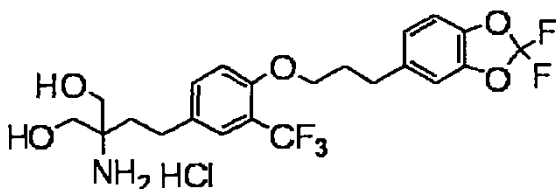
40 El compuesto 87-2 (3,54 g) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), trifenilfosfina (4,73 g) y N-bromosuccinimida (3,21 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2,5 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (4,10 g) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,10-2,17 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,38 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,88-6,92 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,0 Hz).

(87-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 87-4)

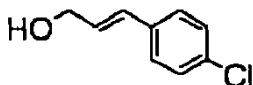
5 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (493 mg) y el compuesto 87-3 (399 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (770 mg) en forma de un sólido blanco.

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,52-2,56 (2H, m), 2,83 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,69 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,96 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,99 (1H, brs), 6,82-6,96 (4H, m), 7,26-7,28 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 1,9 Hz).

(87-5) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 87-5)

15 El compuesto 87-4 (870 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (510 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 478 [M+H]

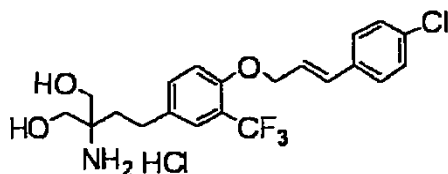
20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,73-1,78 (2H, m), 2,00-2,04 (2H, m), 2,58-2,63 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,51 (4H, d, J = 4,1 Hz), 4,03 (2H, t, J = 5,8 Hz), 5,39 (2H, brs), 7,01 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,29-7,31 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (1H, brs), 7,80 (3H, brs).

Ejemplo 88**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-clorofenil)aliloxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(88-1) Síntesis de 3-(4-clorofenil)-2-propen-1-ol (compuesto 88-1)**

25 Éster de acrilato de 3-(4-clorofenil)metilo (2,00 g) se disolvió en cloruro de metileno (100 ml), solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio/tolueno (20 ml) se añadió gota a gota a -78 °C y la mezcla se agitó como estaba a -78 °C durante 1 h. La solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La sal de aluminio se recolectó por filtración a través de celite, se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (1,33 g) en forma de un polvo blanco.

30

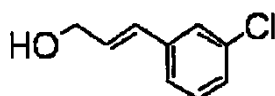
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 4,11 (2H, td, J = 4,7, 1,2 Hz), 4,91 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,41 (1H, dt, J = 16,0, 4,7 Hz), 6,55 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,5 Hz).

(88-2) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-clorofenil)aliloxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 88-2)

Trifenilfosfina (625 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml), éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico (solución toluénica al 40%, 1,25 ml) y compuesto 88-1 (400 mg) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó en crudo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo). El aceite amarillo pálido obtenido se disolvió en etanol (10 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (94 mg) en forma de un polvo blanco.

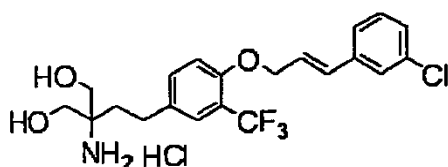
MS (ESI) m/z: 430 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,78 (2H, m), 2,58-2,63 (2H, m), 3,51 (4H, d, J = 5,0 Hz), 4,84 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,40 (2H, t, J = 5,2 Hz), 6,52 (1H, dt, J = 16,2, 5,5 Hz), 6,76 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,46-7,51 (2H, m), 7,51 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,81 (3H, brs).

Ejemplo 89**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-clorofenil)aliloxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(89-1) Síntesis de 3-(3-clorofenil)-2-propen-1-ol (compuesto 89-1)**

3-(3-Clorofenil)acrílico (5,0 g) se disolvió en metanol (30 ml), ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con agua. El polvo amarillo pálido obtenido se disolvió en cloruro de metileno (130 ml), solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio/tolueno (52 ml) se añadió gota a gota a -78 °C y la mezcla se agitó como estaba a -78 °C durante 2 h. La solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La sal de aluminio se recolectó por filtración a través de celite, se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (3,29 g) en forma de un aceite amarillo.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 4,11-4,14 (2H, m), 4,93 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,47 (1H, dt, J = 16,0, 4,5 Hz), 6,55 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,27 (1H, dt, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,40 (1H, dt, J = 7,7, 1,5 Hz), 7,50 (1H, t, J = 1,7 Hz).

(89-2) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-clorofenil)aliloxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 89-2)

Trifenilfosfina (625 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (8 ml), éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico (solución toluénica al 40%, 1,25 ml) y compuesto 89-1 (400 mg) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó en crudo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo). El aceite amarillo obtenido se disolvió en etanol (25 ml), ácido clorhídrico concentrado (3 ml) se añadió y la

mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (287 mg) en forma de un polvo blanco.

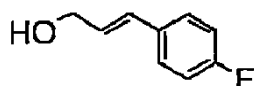
MS (ESI) m/z: 430 [M+H]

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 2,59-2,63 (2H, m), 3,51 (4H, d, J = 5,1 Hz), 4,85 (2H, d, J = 5,3 Hz), 5,40 (2H, t, J = 5,1 Hz), 6,60 (1H, dt, J = 16,2, 5,4 Hz), 6,76 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,43-7,49 (3H, m), 7,57 (1H, s), 7,82 (3H, brs).

Ejemplo 90

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-fluorofenil)aliloxi]-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol

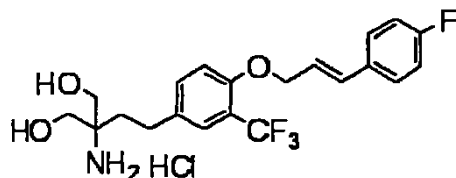
(90-1) Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-2-propen-1-ol (compuesto 90-1)



El ácido 3-(4-fluorofenil)acrílico (5,0 g) se disolvió en metanol (30 ml), ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con agua. El polvo blanco obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (110 ml), solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio/tolueno (55 ml) se añadió gota a gota a -78 °C y la mezcla se agitó como estaba a -78 °C durante 1 h. La solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La sal de aluminio se recolectó por filtración a través de celite, se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con agua y hexano para dar el producto objeto (3,82 g) en forma de un polvo blanco.

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 4,10 (2H, td, J = 5,4, 1,4 Hz), 4,88 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,33 (1H, dt, J = 15,8, 5,2 Hz), 6,54 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,47 (2H, dd, J = 8,6, 5,6 Hz).

(90-2) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-fluorofenil)aliloxi]-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol (compuesto 90-2)



25 Trifenilfosfina (625 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (8 ml), éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico (solución toluénica al 40%, 1,25 ml) y el compuesto 90-1 (360 mg) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó en crudo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo). El aceite incoloro obtenido se disolvió en etanol (25 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (203 mg) en forma de un polvo blanco.

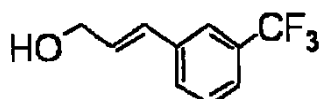
MS (ESI) m/z: 414 [M+H]

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,74-1,78 (2H, m), 2,58-2,63 (2H, m), 3,51 (4H, d, J = 5,0 Hz), 4,83 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,40 (2H, t, J = 5,0 Hz), 6,44 (1H, dt, J = 16,0, 5,6 Hz), 6,77 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,18 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,49 (1H, s), 7,53 (2H, dd, J = 8,6, 5,7 Hz), 7,80 (3H, brs).

Ejemplo 91

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{3-trifluorometil-4-[3-(3-trifluorometilfenil)aliloxi]fenil]etil}propano-1,3-diol

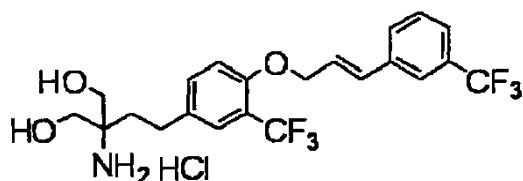
(91-1) Síntesis de 3-(3-trifluorometilfenil)-2-propen-1-ol (compuesto 91-1)



El ácido 3-(3-trifluorometilfenil)acrílico (3,0 g) se disolvió en metanol (30 ml), ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con agua. El polvo blanco obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml), solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio/tolueno (26 ml) se añadió gota a gota a -78 °C y la mezcla se agitó como estaba a -78 °C durante 2 h. Agua saturada de sal de Rochelle, agua y acetato de etilo se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (2,0 g) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 4,15 (2H, td, J = 4,9, 0,9 Hz), 4,96 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,57 (1H, dt, J = 16,0, 4,6 Hz), 6,67 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,55-7,67 (2H, m), 7,75 (2H, s).

(91-2) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{3-trifluorometil-4-[3-(3-trifluorometilfenil)aliloxi]fenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 91-2)



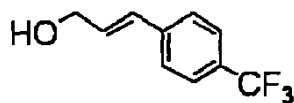
Trifenilfosfina (625 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (12 ml), éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico (solución toluénica al 40%, 1,25 ml) y el compuesto 91-1 (480 mg) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó en crudo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo). El aceite incoloro obtenido se disolvió en etanol (10 ml), ácido clorhídrico concentrado (3 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (76 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 464 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 2,59-2,63 (2H, m), 3,52 (4H, d, J = 5,1 Hz), 4,87 (2H, d, J = 5,0 Hz), 5,39 (2H, t, J = 5,1 Hz), 6,69 (1H, dt, J = 16,1, 5,2 Hz), 6,86 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,50 (1H, s), 7,57-7,65 (2H, m), 7,80 (3H, brs), 7,82 (2H, brs).

Ejemplo 92

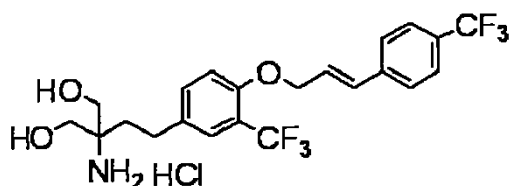
Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)aliloxi]fenil}etil)propano-1,3-diol

(92-1) Síntesis de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propen-1-ol (compuesto 92-1)



El ácido 3-(4-trifluorometilfenil)acrílico (3,0 g) se disolvió en metanol (30 ml), ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con agua. El polvo blanco obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml), solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio/tolueno (34 ml) se añadió gota a gota a -78 °C y la mezcla se agitó como estaba a -78 °C durante 1 h. Agua saturada de sal de Rochelle, agua y acetato de etilo se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (2,64 g) en forma de un polvo blanco.

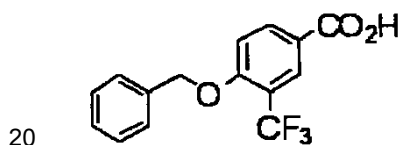
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 4,17 (2H, t, J = 4,4 Hz), 4,99 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,57 (1H, dt, J = 16,1, 4,4 Hz), 6,66 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8,8 Hz).

(92-2) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)aliloxi]fenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 92-2)

5 Trifenilfosfina (625 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (12 ml), éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico (solución toluénica al 40%, 1,25 ml) y compuesto 92-1 (480 mg) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó en crudo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo). El aceite incoloro obtenido se disolvió en etanol (15 ml), ácido clorhídrico concentrado (3 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (423 mg) en forma de un polvo blanco.

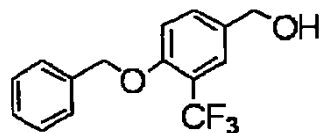
MS (ESI) m/z: 464 [M+H]

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,78 (2H, m), 2,59-2,63 (2H, m), 3,51 (4H, d, J = 4,7 Hz), 4,89 (2H, d, J = 5,1 Hz), 5,37 (2H, t, J = 4,8 Hz), 6,67 (1H, dt, J = 16,1, 5,1 Hz), 6,86 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,49 (1H, s), 7,68-7,72 (7H, m).

Ejemplo 93**Clorhidrato de (E)-2-amino-2-(2-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}vinil)propano-1,3-diol****(93-1) Síntesis de ácido 4-benciloxi-3-trifluorometilbenzoico (compuesto 93-1)**

20 A una solución de t-butoxido de potasio (27,5 g) en N,N-dimetilformamida (120 ml) se añadió gota a gota una solución de alcohol bencilico (15,9 ml) en N,N-dimetilformamida (60 ml) durante 10 min. La mezcla se agitó durante 30 min y una solución de ácido 4-fluoro-3-trifluorometilbenzoico (20,0 g) en N,N-dimetilformamida (90 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a agua helada y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M (300 ml). El sólido precipitado se recolectó por filtración y se lavó con agua y luego hexano para dar el producto objeto (28,2 g) en forma de un polvo blanco.

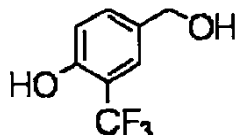
25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5,29 (2H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,33-7,37 (1H, m), 7,39-7,45 (4H, m), 8,22 (1H, dd, J = 2,0, 8,7 Hz), 8,36 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(93-2) Síntesis de alcohol 4-benciloxi-3-trifluorometilbencilico (compuesto 93-2)

35 A una solución del compuesto 93-1 (28,2 g) en tolueno (400 ml) se añadió gota a gota una solución de una solución toluénica al 70% (15,9 ml) de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio en tolueno (80 ml) durante 15 min bajo enfriamiento con hielo. Además, bajo enfriamiento con hielo, una solución de una solución toluénica al 70% (79,3 ml) de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio en tolueno (80 ml) se añadió gota a gota durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a 30 °C durante 1 h y luego a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, una solución de hidróxido de sodio (90 g) en agua (270 ml) se añadió gota a gota y la mezcla se extrajo con tolueno. La capa orgánica se lavó con una solución de hidróxido de sodio (90 g) en agua (270 ml) y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (26,6 g) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,67 (1H, t, $J = 5,9$ Hz), 4,66 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 5,20 (2H, s), 7,02 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,30-7,34 (1H, m), 7,37-7,40 (2H, m), 7,43-7,47 (3H, m), 7,61 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

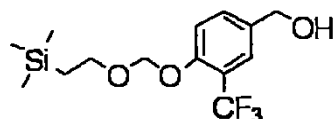
(93-3) Síntesis de alcohol 4-hidroxi-3-trifluorometilbencilico (compuesto 93-3)



- 5 Una solución del compuesto 93-2 (26,6 g) y paladio sobre carbón al 10% (5,00 g) en 1,4-dioxano (250 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto objeto (18,8 g) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,41 (2H, s), 5,16 (1H, brs), 6,97 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,37 (1H, dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 10,40 (1H, brs).

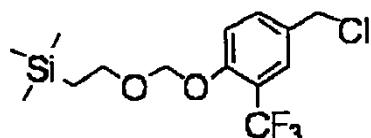
10 **(93-4) Síntesis de alcohol 3-trifluorometil-4-[(2-trimetilsililetoxi)metoxi]bencilico (compuesto 93-4)**



- 15 A una solución del compuesto 93-3 (18,8 g) en N,N-dimetilformamida (120 ml), carbonato de potasio (40,6 g) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (19,1 ml) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 4 h y luego a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (28,5 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,01 (9H, s), 0,92-0,99 (2H, m), 1,69 (1H, brs), 3,74-3,80 (2H, m), 4,68 (2H, s), 5,32 (2H, s), 7,24 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 1,6$ Hz).

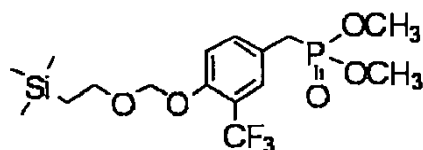
20 **(93-5) Síntesis de cloruro de 3-trifluorometil-4-[(2-trimetilsililetoxi)metoxi]bencilico (compuesto 93-5)**



- 25 El compuesto 93-4 (28,5 g) se disolvió en cloruro de metileno (450 ml), 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (12,9 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (200 ml), se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 90:10) para dar el producto objeto (14,5 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,01 (9H, s), 0,92-0,97 (2H, m), 3,75-3,79 (2H, m), 4,57 (2H, s), 5,32 (2H, s), 7,24 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,50 (1H, dd, $J = 2,1, 8,6$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

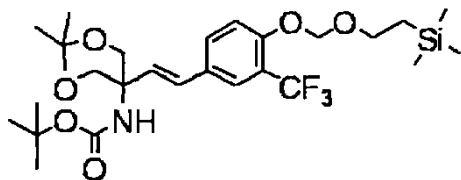
30 **(93-6) Síntesis de dimetilo de ácido {3-trifluorometil-4-[(2-trimetilsililetoxi)metoxi]bencil}fosfónico (compuesto 93-6)**



- 35 A una mezcla de compuesto 93-5 (14,4 g), yoduro de tetrabutilamonio (17,2 g), carbonato de cesio (15,1 g) y N,N-dimetilformamida (40 ml) se añadió dimetilfosfito (4,26 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 98:2 - 25:75) para dar el producto objeto (10,4 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,01 (9H, s), 0,92-0,96 (2H, m), 3,13 (2H, d, $J = 21,4$ Hz), 3,70 (6H, d, $J = 10,7$ Hz), 3,75-3,79 (2H, m), 5,30 (2H, s), 7,21 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,40-7,43 (1H, m), 7,46-7,47 (1H, m).

(93-7) Síntesis de éster t-butílico de ácido (E)-[2,2-dimetil-5-(2-{3-trifluorometil-4-[(2-trimetilsililetoxi)metoxifenil]vinil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 93-7)



5

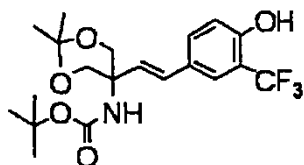
A una solución de t-butoxipotasio (7,88 g) en tetrahidrofurano (170 ml) se añadió gota a gota una solución del compuesto 93-6 (10,4 g) y compuesto del Ejemplo de referencia 1-2 (8,45 g) en tetrahidrofurano (150 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1,5 h y luego a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 75:25) para dar el producto objeto (10,9 g) en forma de un aceite incoloro.

10

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,01 (9H, s), 0,91-0,95 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,47 (3H, s), 1,49 (3H, s), 3,74-3,79 (2H, m), 3,90 (2H, d, $J = 11,5$ Hz), 3,97 (2H, d, $J = 11,5$ Hz), 5,22 (1H, brs), 5,30 (2H, s), 6,13 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 6,49 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,45 (1H, dd, $J = 1,8, 8,6$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 1,6$ Hz).

15

(93-8) Síntesis de éster t-butílico de ácido (E)-{5-[2-(4-hidroxi-3-trifluorometilfenil)vinil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbámico (compuesto 93-8)



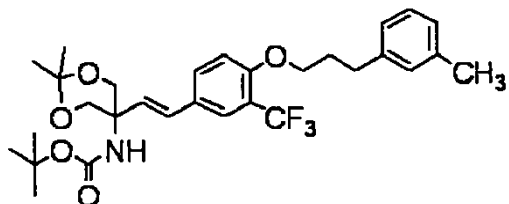
20

Una mezcla de compuesto 93-7 (10,9 g) y una solución (199 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano 1 M se agitó a 50 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en éter diisopropílico (20 ml) y hexano (200 ml) y el sólido se recolectó por filtración y se lavó con hexano para dar el producto objeto (6,11 g) en forma de un polvo blanco.

25

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,47 (3H, s), 1,49 (12H, s), 3,88 (2H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,92 (2H, d, $J = 11,6$ Hz), 5,44 (1H, brs), 5,93 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 6,35 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 6,64 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,97 (1H, brs), 7,31 (1H, s).

(93-9) Síntesis de éster t-butílico de ácido (E)-[2,2-dimetil-5-(2-[4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil]vinil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 93-9)

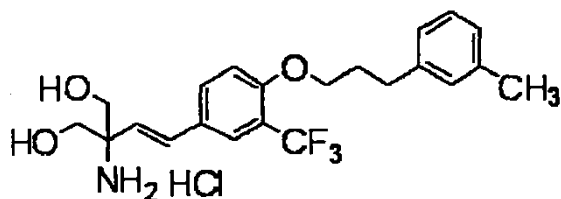


30

El compuesto 93-8 (400 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (397 mg) y el compuesto 15-2 (246 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (560 mg) en forma de un sólido blanco.

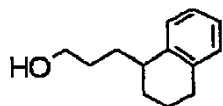
35

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,45 (9H, s), 1,47 (3H, s), 1,49 (3H, s), 2,07-2,14 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,79 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,90 (2H, d, $J = 11,4$ Hz), 3,96-4,03 (4H, m), 5,22 (1H, brs), 6,11 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 6,48 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 6,87 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,98-7,02 (3H, m), 7,17 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 1,7$ Hz).

(93-10) Síntesis de clorhidrato de (E)-2-amino-2-(2-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}vinil)propano-1,3-diol (compuesto 93-10)

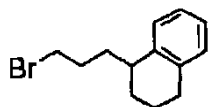
5 El compuesto 93-9 (560 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (370 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 393

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,98-2,05 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,71 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,59-3,67 (4H, m), 4,09 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,47 (2H, t, J = 5,4 Hz), 6,24 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,70 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,96-7,01 (3H, m), 7,17 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,6, 1,6 Hz), 7,66 (1H, brs), 8,05 (3H, brs).

10 Ejemplo 94**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)propoxil-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(94-1) Síntesis de 1-(3-hidroxipropil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (compuesto 94-1)**

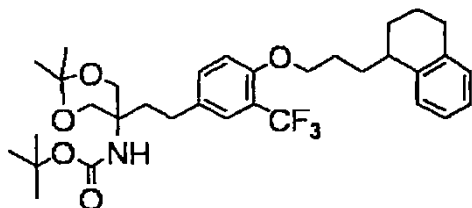
15 El bromuro de (3-benciloxipropil)trifenilfosfonio (1,00 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), hidruro de sodio (162 mg) se añadió bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. α-Tetralona (1,36 ml) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 75 °C durante 48 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en acetato de etilo (10 ml) se añadió paladio sobre carbón al 10% (200 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 h. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, la solución se filtró y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (140 mg) en forma de un aceite incoloro.

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,24 (1H, brs), 1,60-1,80 (6H, m), 1,81-1,89 (2H, m), 2,73-2,80 (3H, m), 3,68 (2H, brs), 7,04-7,10 (3H, m), 7,11-7,13 (1H, m).

25 (94-2) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (compuesto 94-2)

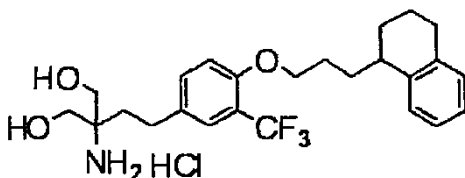
30 El compuesto 94-1 (140 mg) se disolvió en cloruro de metileno (10 ml), trifenilfosfina (212 mg) y N-bromosuccinimida (144 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h y a temperatura ambiente 16 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (50 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (190 mg) en forma de un aceite incoloro.

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,68-1,79 (2H, m), 1,80-1,90 (4H, m), 1,91-2,02 (2H, m), 2,70-2,82 (3H, m), 3,40-3,47 (2H, m), 7,05-7,18 (4H, m).

(94-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 94-3)

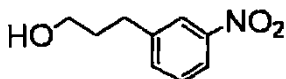
5 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (282 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (7 ml), carbonato de potasio (278 mg) y el compuesto 94-2 (190 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (400 mg) en forma de un aceite incoloro.

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,42 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,69-1,77 (3H, m), 1,82-1,97 (7H, m), 2,51-2,56 (2H, m), 2,74-2,78 (2H, m), 2,79-2,88 (1H, m), 3,69 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,03 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,99 (1H, brs), 6,87 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,04-7,14 (3H, m), 7,19 (1H, brd, J = 7,2 Hz), 7,26-7,28 (1H, m), 7,35 (1H, brd, J = 1,8 Hz).

(94-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 94-4)

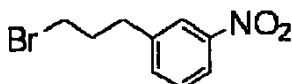
15 El compuesto 94-3 (400 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (270 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 452 [M+H]

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,60-1,71 (3H, m), 1,72-1,86 (7H, m), 2,58-2,62 (2H, m), 2,63-2,72 (2H, m), 2,78 (1H, brs), 3,51 (4H, d, J = 4,7 Hz), 4,11 (2H, brs), 5,40 (2H, t, J = 5,0 Hz), 7,02-7,10 (3H, m), 7,13-7,20 (2H, m), 7,43-7,47 (2H, m), 7,82 (3H, brs).

Ejemplo 95**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-nitrofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(95-1) Síntesis de 3-(3-nitrofenil)-1-propanol (compuesto 95-1)**

25 Ácido 3-(3-nitrofenil)propiónico (1,00 g) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y una solución de tetrahidrofurano-borano-tetrahidrofurano (1 mol/l, 7,25 ml) se añadió gota a gota a la mezcla bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y 1 mol/l de solución acuosa de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto objeto (220 mg) en forma de un aceite amarillo.

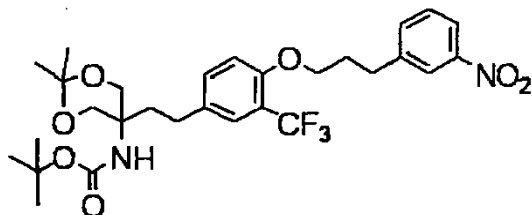
30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,31 (1H, t, J = 5,0 Hz), 1,90-1,97 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,71 (2H, q, J = 6,1 Hz), 7,46 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,05-8,08 (2H, m).

(95-2) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-3-nitrobenzoceno (compuesto 95-2)

El compuesto 95-1 (220 mg) se disolvió en cloruro de metileno (10 ml), trifenilfosfina (350 mg) y N-bromosuccinimida (238 mg) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (30 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (280 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,18-2,25 (2H, m), 2,92 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,41 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 7,45-7,50 (1H, m), 7,55 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 8,08-8,10 (2H, m).

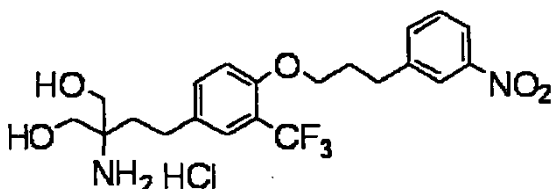
(95-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(3-nitrofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 95-3)



El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (437 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (431 mg) y el compuesto 95-2 (280 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (587 mg) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,48 (9H, s), 1,94-1,98 (2H, m), 2,08-2,19 (2H, m), 2,52-2,57 (2H, m), 2,96 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,69 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,89 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,00 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 5,00 (1H, brs), 6,84 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,26-7,28 (1H, m), 7,38 (1H, brd, $J = 1,5$ Hz), 7,45 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,05-8,08 (2H, m).

(95-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-nitrofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 95-4)



El compuesto 95-3 (587 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (430 mg) en forma de un polvo blanco.

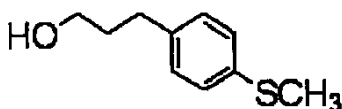
MS (ESI) m/z : 443 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 2,06-2,12 (2H, m), 2,58-2,63 (2H, m), 2,89 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,52 (4H, d, $J = 4,9$ Hz), 4,07 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 5,40 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,48 (1H, brd, $J = 1,8$ Hz), 7,60 (1H, t, $J = 8,3$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,82 (3H, brs), 8,06-8,08 (2H, m).

Ejemplo 96

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-metiltiofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

(96-1) Síntesis de 3-(4-metiltiofenil)-1-propanol (compuesto 96-1)

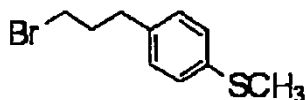


El ácido 3-(4-metilsulfanilfenil)propiónico (1,00 g) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y una solución de tetrahidrofurano-borano-tetrahidrofurano (1 mol/l, 6,42 ml) se añadió gota a gota a la mezcla bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y 1 mol/l de solución acuosa de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con

acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto objeto (940 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,28 (1H, brs), 1,85-1,89 (2H, m), 2,47 (3H, s), 2,68 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,67 (2H, brt, J = 6,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,19-7,22 (2H, m).

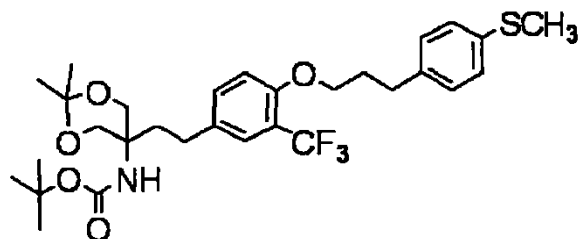
(96-2) Síntesis de 1-(3-bromopropil)-4-metiltiobenceno (compuesto 96-2)



El compuesto 96-1 (940 mg) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml), trifenilfosfina (1,43 g) y N-bromosuccinimida (966 mg) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (50 ml) se añadió y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (1,13 g) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,10-2,18 (2H, m), 2,47 (3H, s), 2,74 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,38 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,19-7,22 (2H, m).

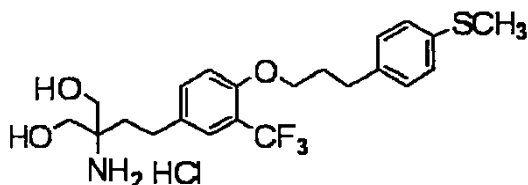
(96-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(4-metiltiófenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 96-3)



El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 96-2 (351 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (740 mg) en forma de un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,93-1,98 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,52 (3H, s), 2,53-2,56 (2H, m), 2,79 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,69 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,97 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,99 (1H, brs), 6,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,18-7,22 (2H, m), 7,25-7,26 (1H, m), 7,36 (1H, s).

(96-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-metiltiófenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 96-4)

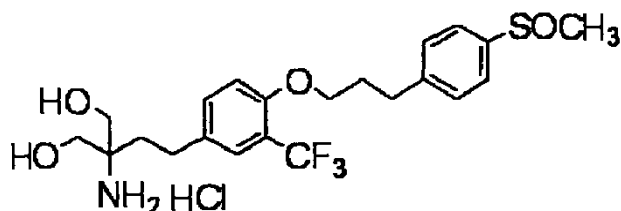


El compuesto 96-3 (587 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (490 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 444 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 1,97-2,02 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,58-2,63 (2H, m), 2,71 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,52 (4H, d, J = 4,6 Hz), 4,03 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,40 (2H, t, J = 4,9 Hz), 7,13-7,20 (5H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (1H, brs), 7,82 (3H, brs).

Ejemplo 97**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-metansulfonilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol**

(97-1) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-metansulfonilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 97-1)



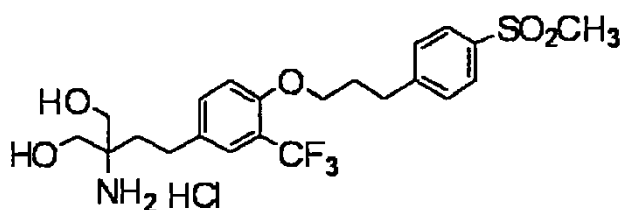
10 El compuesto 96-3 (720 mg) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml), ácido m-cloroperbenzoico (con contenido del 25% de agua, 293 mg) se añadió bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El ácido m-cloroperbenzoico (con contenido del 25% de agua, 234 mg) luego se añadió a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo, se lavó con agua, solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar un polvo blanco. El polvo blanco se separó por HPLC usando capcellpac (marca registrada) UG80 (0,05% de ácido trifluoroacético-agua/0,05% de ácido trifluoroacético-acetonitrilo) y el residuo obtenido por recolección de un pico con un tiempo de retención más corto (pico primario) se convirtió en clorhidrato por adición de éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/1, 10 ml) y el precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (75 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 460 [M+H]

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 2,59-2,64 (2H, m), 2,72 (3H, s), 2,82 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,52 (4H, d, J = 5,2 Hz), 4,07 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,41 (2H, t, J = 5,2 Hz), 7,13-7,20 (1H, m), 7,40-7,48 (4H, m), 7,61 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,86 (3H, brs).

Ejemplo 98**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-metansulfonilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol**

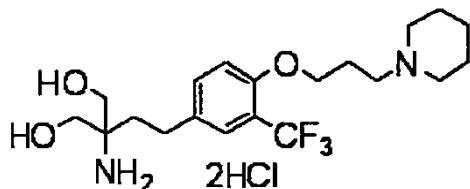
25 (98-1) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-metansulfonilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 98-1)



30 En la purificación por HPLC en el Ejemplo (97-1), el residuo obtenido por recolección de un pico con un tiempo de retención más largo (pico secundario) se convirtió en clorhidrato por adición de éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/1, 10 ml) y el precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (95 mg) en forma de un polvo amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 476 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 2,59-2,64 (2H, m), 2,86 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,19 (3H, s), 3,52 (4H, d, J = 5,0 Hz), 4,07 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,41 (2H, t, J = 5,0 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,43-7,50 (4H, m), 7,85 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,87 (3H, brs).

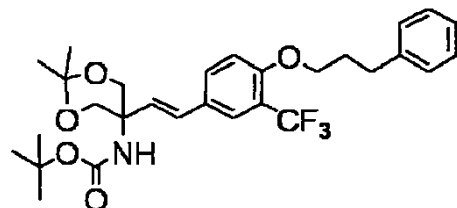
35

Ejemplo 99**Diclorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(piperidin-1-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(99-1) Síntesis de diclorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(piperidin-1-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 99-1)**

Trifenilfosfina (750 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), azodicarboxilato de diisopropilo (solución toluénica al 40%, 1,51 ml), 1-piperidinopropanol (0,447 ml) y el compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (600 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el aceite obtenido se purificó por HPLC, el residuo obtenido se convirtió en clorhidrato por adición de éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/1, 15 ml) y el precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (580 mg) en forma de un polvo blanco.

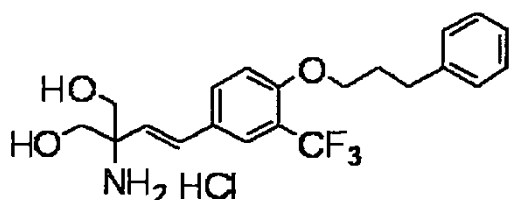
15 MS (ESI) m/z: 405 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,32-1,48 (1H, m), 1,74-1,82 (7H, m), 2,17-2,24 (2H, m), 2,60-2,65 (2H, m), 2,82-2,92 (2H, m), 3,08-3,14 (2H, m), 3,35-3,42 (2H, m), 3,52 (4H, s), 4,17 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,42 (2H, brs), 7,22 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,47-7,49 (2H, m), 7,91 (3H, brs), 10,5 (1H, brs).

Ejemplo 100**20 Clorhidrato de (E)-2-amino-2-{2-[4-(3-fenilpropoxi)-3-trifluorometilfenil]vinil}propano-1,3-diol****(100-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (E)-(2,2-dimetil-5-{2-[4-(3-fenilpropoxi)-3-trifluorometilfenil]vinil}-1,3-dioxan-5-il)carbámico (compuesto 100-1)**

25 El compuesto 93-8 (400 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (397 mg) y bromuro de 3-fenilpropilo (0,175 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h y a 70 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (560 mg) en forma de un aceite incoloro.

30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,45 (9H, s), 1,47 (3H, s), 1,49 (3H, s), 2,09-2,15 (2H, m), 2,83 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,90 (2H, d, J = 11,4 Hz), 3,96-4,03 (4H, m), 5,22 (1H, brs), 6,11 (1H, d, J = 16,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 16,4 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,17-7,21 (3H, m), 7,27-7,30 (2H, m), 7,43 (1H, dd, J = 8,6, 1,6 Hz), 7,57 (1H, d, J = 1,6 Hz).

(100-2) Síntesis de clorhidrato de (E)-2-amino-2-{2-[4-(3-fenilpropoxi)-3-trifluorometilfenil]vinil}propano-1,3-diol (compuesto 100-2)

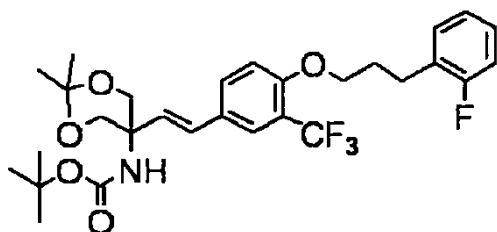
El compuesto 100-1 (560 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (380 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 379

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,00-2,06 (2H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,57-3,67 (4H, m), 4,09 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,47 (2H, t, J = 5,4 Hz), 6,24 (1H, d, J = 16,8 Hz), 6,69 (1H, d, J = 16,8 Hz), 7,16-7,25 (4H, m), 7,26-7,31 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 8,7, 1,5 Hz), 7,66 (1H, brs), 8,06 (3H, brs).

Ejemplo 101

Clorhidrato de (E)-2-amino-2-(2-{4-[3-(2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}vinil)propano-1,3-diol

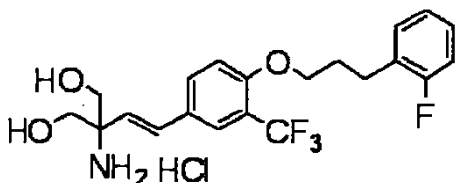
10 **(101-1) Síntesis de éster t-butilico de ácido (E)-[5-(2-{4-[3-(2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}vinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 101-1)**



15 El compuesto 93-8 (400 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (397 mg) y el compuesto 22-2 (397 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (600 mg) en forma de un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) δ (ppm): 1,45 (9H, s), 1,47 (3H, s), 1,49 (3H, s), 2,09-2,14 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,90 (2H, d, J = 11,4 Hz), 3,96-4,04 (4H, m), 5,21 (1H, brs), 6,11 (1H, d, J = 16,4 Hz), 6,49 (1H, d, J = 16,4 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,98-6,07 (2H, m), 7,15-7,22 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,6, 1,9 Hz), 7,57 (1H, brd, J = 1,9 Hz).

20 **(101-2) Síntesis de clorhidrato de (E)-2-amino-2-(2-{4-[3-(2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}vinil)propano-1,3-diol (compuesto 101-2)**



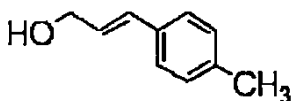
25 El compuesto 101-1 (600 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (370 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 397

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,99-2,05 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,58-3,67 (4H, m), 4,13 (2H, t, J = 5,9 Hz), 5,47 (2H, t, J = 5,2 Hz), 6,24 (1H, d, J = 16,7 Hz), 6,70 (1H, d, J = 16,7 Hz), 7,11-7,17 (2H, m), 7,24-7,29 (3H, m), 7,62-7,66 (2H, m), 8,05 (3H, brs).

Ejemplo 102

30 **Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-metilfenil)aliloxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol**

(102-1) Síntesis de 3-(4-metilfenil)-2-propen-1-ol (compuesto 102-1)

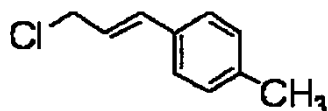


35 El ácido 3-(4-metilfenil)acrílico (5,0 g) se disolvió en metanol (30 ml), ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con agua. El sólido blanco obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (120 ml), solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio/tolueno (67 ml) se añadió gota a gota a -78 °C y la mezcla se agitó como estaba a -78 °C durante 2 h. La solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La

sal de aluminio se recolectó por filtración a través de celite, se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (3,84 g) en forma de un polvo blanco.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,28 (3H, s), 4,10 (2H, td, J = 5,5, 1,2 Hz), 4,84 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,30 (1H, dt, J = 15,9, 5,2 Hz), 6,50 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,13 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,1 Hz).

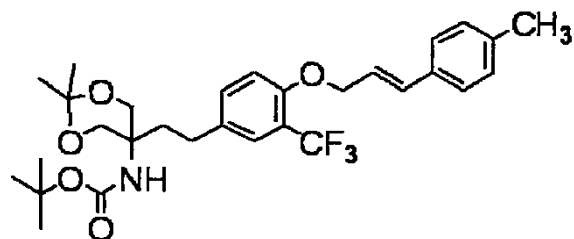
(102-2) Síntesis de 1-(3-cloro-1-propenil)-4-metilbenceno (compuesto 102-2)



- 10 El compuesto 102-1 (2,50 g) se disolvió en cloruro de metileno (60 ml), trifetilfosfina (4,86 g) y N-clorosuccinimida (2,84 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h. Trifetilfosfina (4,86 g) y N-clorosuccinimida (2,84 g) luego se añadieron y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifetilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (1,20 g) en forma de un aceite incoloro.

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,29 (3H, s), 4,38 (2H, d, J = 7,0 Hz), 6,38 (1H, dt, J = 15,6, 7,2 Hz), 6,71 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,16 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,0 Hz).

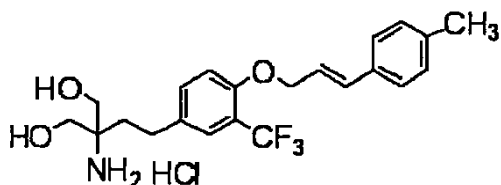
(102-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(4-metilfenil)aliloxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 102-3)



- 20 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (494 mg) y el compuesto 102-2 (400 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (565 mg) en forma de un sólido blanco.

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,31 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,40 (9H, s), 1,91-1,95 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,45-2,48 (2H, m), 3,66 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,87 (2H, d, J = 11,4 Hz), 4,82 (2H, d, J = 5,5 Hz), 6,40 (1H, dt, J = 16,1, 5,6 Hz), 6,65 (1H, brs), 6,73 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,39-7,40 (2H, m).

- 30 **(102-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-metilfenil)aliloxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 102-4)**



- 35 El compuesto 102-3 (550 mg) se disolvió en etanol (18 ml), ácido clorhídrico concentrado (3,5 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico y metanol para dar el producto objeto (180 mg) en forma de un polvo blanco.

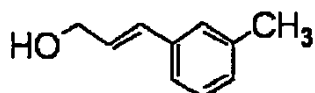
MS (ESI) m/z: 410 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,78 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,59-2,63 (2H, m), 3,52 (4H, d, J = 5,0 Hz), 4,83 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,39 (2H, t, J = 5,0 Hz), 6,40 (1H, dt, J = 15,9, 5,7 Hz), 6,73 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,48 (1H, s), 7,82 (3H, brs).

Ejemplo 103

5 Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-metilfenil)aliloxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

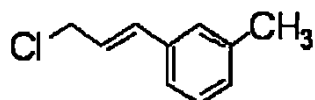
(103-1) Síntesis de 3-(3-metilfenil)-2-propen-1-ol (compuesto 103-1)



10 Ácido 3-(3-metilfenil)acrílico (3,0 g) se disolvió en metanol (30 ml), ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con agua. El aceite incoloro obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (60 ml), solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio/tolueno (38 ml) se añadió gota a gota a -78 °C y la mezcla se agitó como estaba a -78 °C durante 2 h. Agua saturada de sal de Rochelle, agua y acetato de etilo se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (2,45 g) en forma de un aceite incoloro.

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,19 (3H, s), 4,12 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,89 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,35 (1H, dt, J = 15,8, 5,2 Hz), 6,51 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 4,1 Hz), 7,20-7,22 (3H, m).

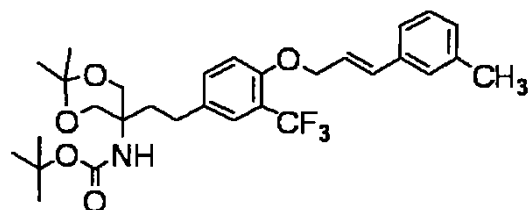
(103-2) Síntesis de 1-(3-cloro-1-propenil)-3-metilbenceno (compuesto 103-2)



20 El compuesto 103-1 (2,00 g) se disolvió en cloruro de metileno (45 ml), trifetilfosfina (3,89 g) y N-clorosuccinimida (1,98 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Éter dietílico (100 ml) se añadió y el óxido de trifetilfosfina precipitado se filtró. El concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 - 95:5) para dar el producto objeto (1,30 g) en forma de un aceite incoloro.

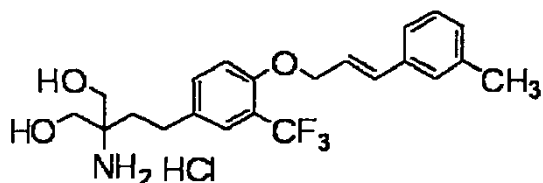
25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,30 (3H, s), 4,39 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,42 (1H, dt, J = 15,6, 7,4 Hz), 6,71 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,10 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,22-7,30 (3H, m).

30 (103-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(3-metilfenil)aliloxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 103-3)



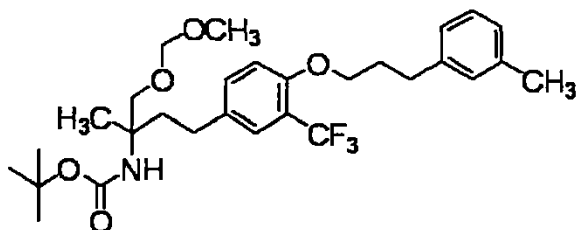
35 El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (495 mg) y el compuesto 103-2 (400 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (415 mg) en forma de un sólido blanco.

40 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,31 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,40 (9H, s), 1,91-1,95 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,45-2,48 (2H, m), 3,66 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,88 (2H, d, J = 11,5 Hz), 4,83 (2H, d, J = 5,1 Hz), 6,44 (1H, dt, J = 15,9 Hz), 6,65 (1H, brs), 6,73 (1H, d, 16,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,20-7,28 (4H, m), 7,39-7,40 (2H, m).

(103-4) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-metilfenil)aliloxi]-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol (compuesto 103-4)

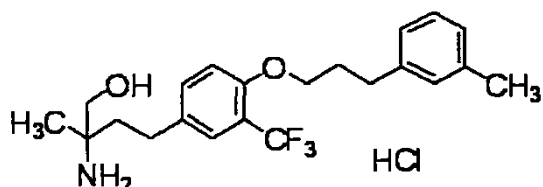
5 El compuesto 103-3 (410 mg) se disolvió en etanol (25 ml), ácido clorhídrico concentrado (3,0 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (135 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 410 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,59-2,63 (2H, m), 3,52 (4H, d, J = 5,0 Hz), 4,84 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,40 (2H, t, J = 5,2 Hz), 6,45 (1H, dt, J = 16,0, 5,5 Hz), 6,74 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,21-7,28 (4H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,49 (1H, s), 7,82 (3H, brs).

10 Ejemplo 104**Clorhidrato de 2-amino-2-metil-4-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol****(104-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (1-(metoximetoxi)metil-1-metil-3-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}propil)carbámico (compuesto 104-1)**

15 A una solución del compuesto 27-4 (400 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadieron carbonato de potasio (406 mg) y el compuesto 15-2 (251 mg) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (580 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,34 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,88-1,99 (1H, m), 2,00-2,20 (3H, m), 2,32 (3H, s), 2,57 (2H, t, J = 8,5 Hz), 2,79 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,38 (3H, s), 3,48 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,65 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,99 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,65 (2H, s), 4,72 (1H, brs), 6,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,99-7,02 (3H, m), 7,17 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,25-7,27 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 1,9 Hz).

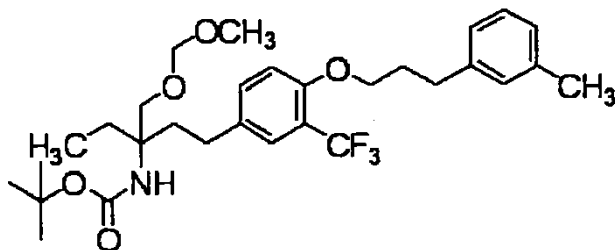
25 (104-2) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-metil-4-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol (compuesto 104-2)

A una solución del compuesto 104-1 (580 mg) en etanol (15 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el producto objeto (370 mg) en forma de un polvo rojo pálido. MS (ESI) m/z: 396 [M+H]

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,21 (3H, s), 1,70-1,85 (2H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,62 (2H, t, J = 8,7 Hz), 2,70 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,41 (1H, dd, J = 4,8, 11,2 Hz), 3,47 (1H, dd, J = 4,8, 11,2 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,51 (1H, brt, J = 4,7 Hz), 6,96-7,01 (3H, m), 7,14-7,18 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (1H, brs), 7,90 (3H, brs).

Ejemplo 105**Clorhidrato de 2-amino-2-etil-4-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol**

(105-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido [1-etil-1-(metoximetoxi)metil-3-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}propil]carbámico (compuesto 105-1)



5

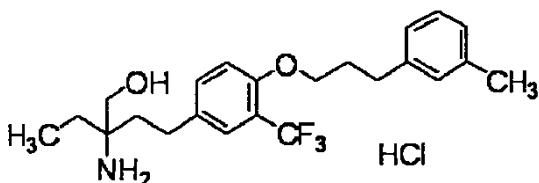
A una solución del compuesto 30-4 (400 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (394 mg) y el compuesto 15-2 (243 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (570 mg) en forma de un aceite incoloro.

10

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,68-1,82 (2H, m), 1,92-1,99 (2H, m), 2,06-2,16 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,52-2,57 (2H, m), 2,79 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,38 (3H, s), 3,57 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,63 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,99 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,61 (1H, brs), 4,64 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,99-7,01 (3H, m), 7,17 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,25-7,16 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 1,5 Hz).

15

(105-2) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-etil-4-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol (compuesto 105-2)



20

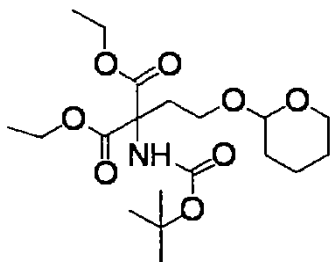
A una solución del compuesto 105-1 (570 mg) en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (400 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 410 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,89 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,58-1,69 (2H, m), 1,70-1,79 (2H, m), 1,98-2,02 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,56-2,61 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,46 (2H, brs), 4,04 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,46 (1H, brs), 6,96-7,01 (3H, m), 7,14-7,18 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (1H, brs), 7,75 (3H, brs).

Ejemplo 106

25 Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)butano-1,4-diol

(106-1) Síntesis de dietilo de ácido 2-[(t-butiloxicarbonil)amino]-2-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]malónico (compuesto 106-1)



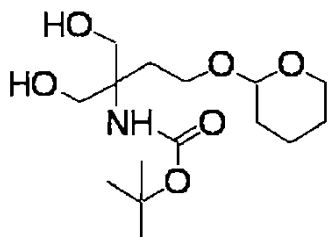
30

El (t-butiloxicarbonil)aminomalonato de dietilo (52,3 g) se disolvió en tetrahidrofurano (400 ml) y se añadió t-butoxido de sodio (19,2 g). Una solución de 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (40,4 g) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió a la mezcla de reacción a 70 °C y la mezcla se calentó con agitación durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en salmuera saturada. Después de dividir por extracción por acetato de etilo, la capa orgánica se

lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (50,0 g) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,30 (6H, t, J = 7,1 Hz), 1,45 (9H, s), 1,45-1,55 (4H, m), 1,58-1,78 (2H, m), 2,60-2,64 (2H, m), 3,35-3,41 (1H, m), 3,46-3,50 (1H, m), 3,77-3,84 (2H, m), 4,12-4,28 (4H, m), 4,49-4,51 (1H, m), 6,08 (1H, brs).

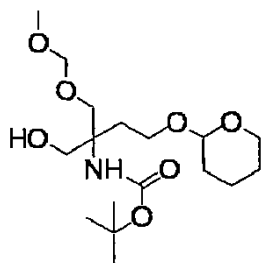
(106-2) Síntesis de éster t-butílico de ácido 1,1-bis(hidroximetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propilcarbámico (compuesto 106-2)



El compuesto 106-1 (50,0 g) se disolvió en una mezcla de etanol (530 ml), tetrahidrofurano (130 ml) y agua (260 ml). El cloruro de calcio (27,5 g) se añadió a 0 °C, luego el borhidruro de sodio (18,8 g) se añadió en porciones y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió a solución acuosa saturada de cloruro de amonio (31) y se dividió por extracción por acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto objeto (21,6 g) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (9H, s), 1,53-1,62 (4H, m), 1,71-1,83 (2H, m), 1,95 (1H, ddd, J = 15,3, 8,0, 2,8 Hz), 2,02 (1H, ddd, J = 15,3, 7,4, 2,8 Hz), 3,46-3,59 (4H, m), 3,69-3,73 (2H, m), 3,82-3,88 (1H, m), 3,91-3,96 (1H, m), 4,13 (2H, brs), 4,60-4,62 (1H, m), 5,79 (1H, brs).

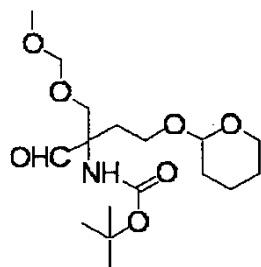
(106-3) Síntesis de éster t-butílico de ácido 1-hidroximetil-1-(metoximetoxi)metil-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propilcarbámico (compuesto 106-3)



A una solución del compuesto 106-2 (21,6 g) en cloruro de metileno (250 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (14,7 ml) y cloruro de metoximetilo (6,37 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1,5 h y luego a temperatura ambiente durante 17 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto objeto (9,61 g) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,42 (9H, s), 1,51-1,63 (4H, m), 1,68-1,93 (3H, m), 2,03-2,10 (1H, m), 3,37 (3H, s), 3,51-3,60 (3H, m), 3,69-4,00 (5H, m), 4,26, 4,35 (1H, 2×brs), 4,61-4,66 (3H, m), 5,61, 5,75 (1H, 2×brs).

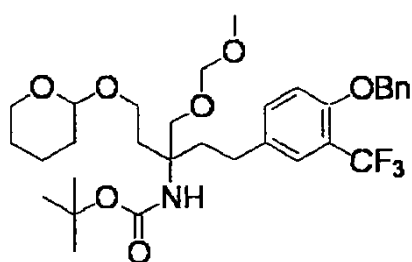
(106-4) Síntesis de éster t-butílico de ácido 1-formil-1-(metoximetoxi)metil-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propilcarbámico (compuesto 106-4)



A una solución del compuesto 106-3 (9,59 g) y bromuro de sodio (2,72 g) en una mezcla de tolueno (50 ml), acetato de etilo (50 ml) y agua (9 ml) se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, radical libre (82,5 mg) bajo enfriamiento con hielo y luego solución acuosa al 10% de hipoclorito de sodio (21,7 g) y una solución de hidrógeno-carbonato de sodio (3,19 g) en agua (75 ml) se añadieron gota a gota durante 2 h. La mezcla luego se agitó durante 2 h bajo enfriamiento con hielo, solución acuosa al 10% de hipoclorito de sodio (10,9 g) y una solución de hidrógeno-carbonato de sodio (3,19 g) en agua (35 ml) se añadieron gota a gota durante 20 min y la mezcla luego se agitó durante 20 min. La capa orgánica se dividió y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (8,54 g) en forma de un aceite marrón.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,44 (9H, s), 1,45-1,78 (6H, m), 2,10-2,18 (1H, m), 2,35-2,46 (1H, m), 3,31, 3,32 (3H, 2×s), 3,33-3,41 (1H, m), 3,47-3,51 (1H, m), 3,67-3,74 (1H, m), 3,77-3,84 (2H, m), 4,05-4,13 (1H, m), 4,43-4,45, 4,56-4,58 (1H, 2×m), 4,58, 4,58 (2H, 2×s), 5,72, 5,74 (1H, 2×brs), 9,40, 9,44 (1H, 2×s).

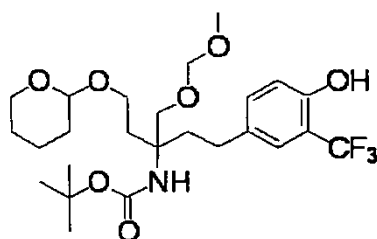
(106-5) Síntesis de éster t-butílico de ácido 3-(4-benciloxi-3-trifluorometilfenil)-1-(metoximetoxi)metil-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]propilcarbámico (compuesto 106-5)



El compuesto del Ejemplo de referencia 2-5 (10,9 g) se suspendió en tetrahydrofurano (80 ml), t-butoxido de potasio (2,17 g) se añadió bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 30 min. A la solución mixta se añadió una solución del compuesto 106-4 (3,50 g) en tetrahydrofurano (25 ml) y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 20 min y luego a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar éster t-butílico de ácido 3-(4-benciloxi-3-trifluorometilfenil)-1-(metoximetoxi)metil-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]alilcarbámico 4,95 g en forma de un aceite amarillo pálido. La relación isomérica geométrica del compuesto obtenido era de (E:Z = 1:3). A una solución del aceite en tolueno (200 ml) se añadió clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (5,0 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 60 °C durante 19 h. Clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (2,5 g) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 60 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (4,95 g) en forma de un aceite amarillo.

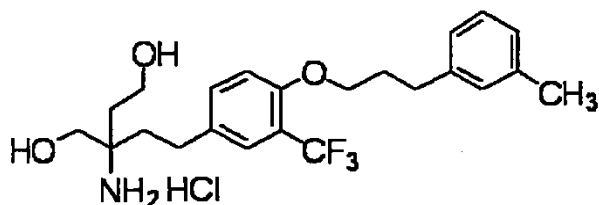
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (9H, s), 1,51-1,64 (4H, m), 1,67-1,75 (1H, m), 1,79-1,88 (1H, m), 1,92-2,28 (4H, m), 2,54-2,62 (2H, m), 3,36, 3,37 (3H, 2×s), 3,46-3,59 (2H, m), 3,71-3,78 (2H, m), 3,82-4,03 (2H, m), 4,60-4,64 (3H, m), 5,15 (2H, s), 5,41, 5,55 (1H, 2×brs), 6,93 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,26-7,32 (2H, m), 7,36-7,44 (5H, m).

(106-6) Síntesis de éster t-butílico de ácido 3-(4-hidroxiloxi-3-trifluorometilfenil)-1-(metoximetoxi)metil-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]propilcarbámico (compuesto 106-6)



A una solución del compuesto 106-5 (4,94 g) en 1,4-dioxano (150 ml) se añadió paladio sobre carbón al 10% (con contenido de agua de aproximadamente el 50%, 2 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 22 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto objeto (4,07 g) en forma de un aceite incoloro.

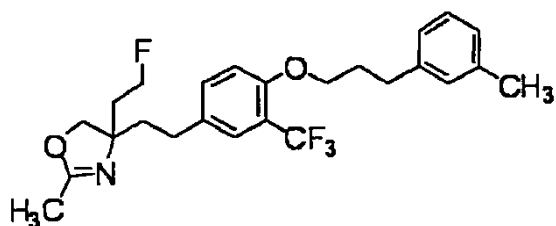
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (9H, s), 1,52-1,64 (4H, m), 1,68-1,75 (1H, m), 1,79-1,88 (1H, m), 1,92-2,27 (4H, m), 2,55-2,61 (2H, m), 3,36, 3,37 (3H, 2×s), 3,46-3,60 (2H, m), 3,71-4,03 (4H, m), 4,61-4,63 (3H, m), 5,45, 5,59 (1H, 2×brs), 5,54 (1H, brs), 6,85 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,21-7,23 (1H, m), 7,30 (1H, brs).

(106-7) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)butano-1,4-diol (compuesto 106-7)

5 El compuesto 106-6 (1,17 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (25 ml), carbonato de potasio (930 mg) y el compuesto 15-2 (573 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite incoloro (1,52 g). El aceite incoloro se disolvió en etanol (30 ml), ácido clorhídrico concentrado (3 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (930 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 426 [M+H]

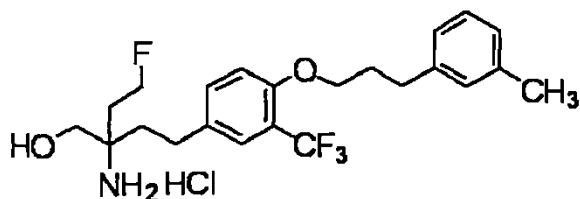
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,78-1,85 (4H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,61-2,65 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,51 (2H, d, J = 4,6 Hz), 3,60 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,48 (1H, t, J = 4,8 Hz), 6,96-7,01 (3H, m), 7,14-7,18 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,5, 1,6 Hz), 7,48 (1H, brs), 7,85 (3H, brs).

15 Ejemplo 107**Clorhidrato de 2-amino-4-fluoro-2-(2-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)butanol****(107-1) Síntesis de 4-(2-fluoroetil)-4-(2-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolina (compuesto 107-1)**

20 A una solución del compuesto 106-7 (820 mg) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,956 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,450 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (920 mg). A una solución del aceite marrón en tetrahidrofurano (30 ml) se añadieron tamices moleculares 4Å (8,0 g), fluoruro de p-toluensulfonilo (638 mg) y solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio/tetrahidrofurano (5,34 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante un día. La mezcla de reacción se filtró y ácido clorhídrico 1 M se añadió al filtrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:2 - 1:3) para dar el producto objeto (230 mg) en forma de un aceite marrón.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,75-1,95 (2H, m), 1,97-2,05 (1H, m), 2,02 (3H, s), 2,05-2,13 (3H, m), 2,32 (3H, s), 2,48-2,65 (2H, m), 2,79 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,99 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,07 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,14 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,50-4,58 (1H, m), 4,61-4,68 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,98-7,02 (3H, m), 7,17 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,24-7,26 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 1,5 Hz).

35

(107-2) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-4-fluoro-2-(2-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)butanol (compuesto 107-2)

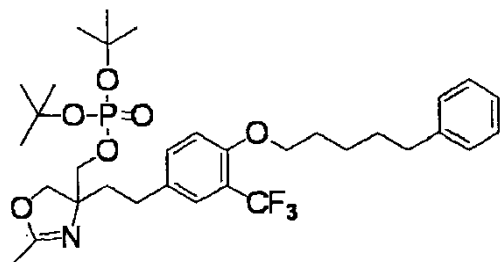
5 El compuesto 107-1 (230 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el producto objeto (230 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 428 [M+H]

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,78-1,85 (2H, m), 1,97-2,05 (3H, m), 2,10 (1H, t, J = 5,9 Hz), 2,26 (3H, s), 2,60-2,65 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,53 (2H, d, J = 4,9 Hz), 4,04 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,61 (1H, dt, J = 47,0, 5,9 Hz), 4,73 (1H, dt, J = 47,0, 5,9 Hz), 5,58 (1H, t, J = 4,9 Hz), 6,96-7,01 (3H, m), 7,14-7,18 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (1H, brs), 8,03 (3H, brs).

Ejemplo 108**2-amino-4-[4-(5-fenilpentiloxi)-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)butanol**

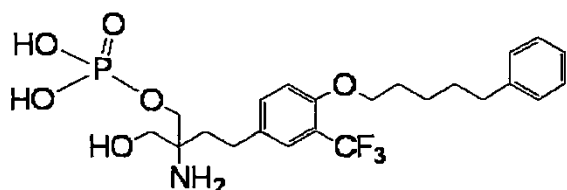
15 **(108-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-[2-[4-(5-fenilpentiloxi)-3-trifluorometilfenil]etil]-2-oxazolina (compuesto 108-1)**



20 A una solución del compuesto 5-2 (350 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,408 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,146 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 5,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (320 mg). A una solución del aceite marrón (320 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (100 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,425 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, el ácido m-cloroperbenzoico (con contenido del 25% de agua, 377 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:3 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (230 mg) en forma de un aceite marrón pálido.

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,47 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,48-1,59 (2H, m), 1,65-1,74 (2H, m), 1,79-1,90 (4H, m), 2,00 (3H, s), 2,52-2,71 (4H, m), 3,89-3,92 (2H, m), 4,03 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,17 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,10-7,20 (3H, m), 7,21-7,27 (2H, m), 7,36-7,41 (2H, m).

(108-2) Síntesis de 2-amino-4-[4-(5-fenilpentiloxi)-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 108-2)



El compuesto 108-1 (230 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (139 mg) en forma de un sólido blanco.

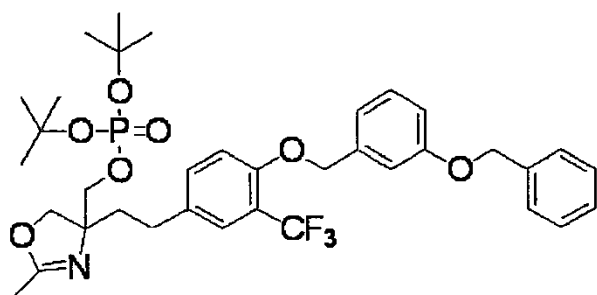
5 MS (ESI) m/z: 506 [M+H]

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48-1,59 (2H, m), 1,64-1,73 (2H, m), 1,77-1,88 (2H, m), 1,92-2,00 (2H, m), 2,60-2,73 (4H, m), 3,70 (2H, brs), 3,95-4,03 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,10-7,19 (3H, m), 7,21-7,26 (2H, m), 7,41-7,44 (2H, m).

Ejemplo 109

10 **2-amino-4-[4-(3-benciloxibenciloxi)-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)butanol**

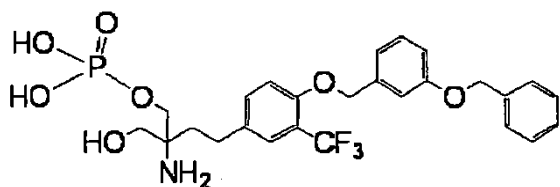
(109-1) Síntesis de 4-{2-[4-(3-benciloxibenciloxi)-3-trifluorometilfenil]etil}-4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-2-oxazolina (compuesto 109-1)



15 A una solución del compuesto 6-3 (480 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,505 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,178 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (470 mg).
 20 A una solución del aceite marrón (470 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (132 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,563 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, el ácido m-cloroperbenzoico (con contenido del 25% de agua, 499 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar
 25 el producto objeto (360 mg) en forma de un aceite amarillo.

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,47 (9H, s), 1,49 (9H, s), 1,81-1,90 (2H, m), 2,00 (3H, s), 2,51-2,70 (2H, m), 3,88-3,91 (2H, m), 4,17 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,32 (1H, d, J = 8,9 Hz), 5,07 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,92 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,08-7,11 (2H, m), 7,24-7,46 (8H, m).

30 **(109-2) Síntesis de 2-amino-4-[4-(3-benciloxibenciloxi)-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 109-2)**



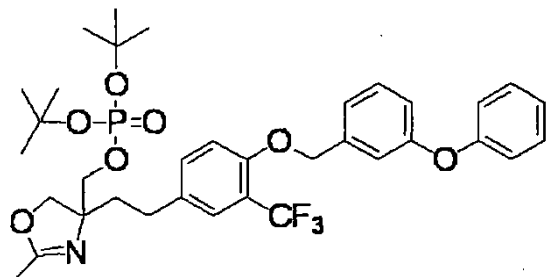
35 El compuesto 109-1 (360 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (220 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 556 [M+H]

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,92-1,99 (2H, m), 2,63-2,72 (2H, m), 3,70 (2H, brs), 3,95-4,01 (2H, m), 5,07 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,93 (1H, dd, J = 8,2, 2,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,09-7,12 (2H, m), 7,25-7,49 (8H, m).

Ejemplo 110**2-amino-4-[4-(3-fenoxibenciloxi)-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)butanol**

(110-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-{2-[4-(3-fenoxibenciloxi)-3-trifluorometilfenil]etil}-2-oxazolina (compuesto 110-1)



5

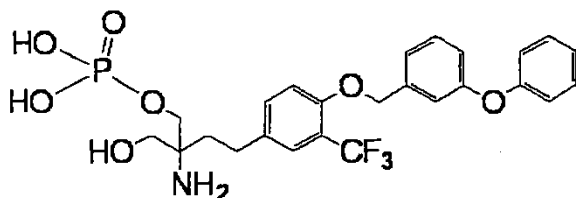
A una solución del compuesto 7-2 (490 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,528 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,186 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (460 mg).

A una solución del aceite marrón (460 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (133 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,569 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, ácido m-cloroperbenzoico (con contenido del 25% de agua, 504 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (340 mg) en forma de un aceite amarillo.

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,47 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,81-1,90 (2H, m), 2,00 (3H, s), 2,55-2,70 (2H, m), 3,88-3,91 (2H, m), 4,17 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,1 Hz), 5,17 (2H, s), 6,91 (1H, dd, J = 8,1, 2,2 Hz), 6,97 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,07-7,19 (4H, m), 7,31-7,46 (5H, m).

20

(110-2) Síntesis de 2-amino-4-[4-(3-fenoxibenciloxi)-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 110-2)



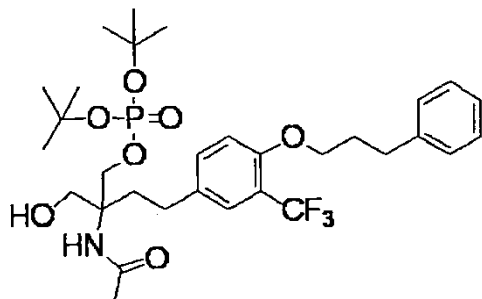
El compuesto 110-1 (340 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (225 mg) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 542 [M+H]

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,92-1,98 (2H, m), 2,60-2,72 (2H, m), 3,70 (2H, brs), 3,95-4,02 (2H, m), 5,18 (2H, s), 6,92 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,07-7,19 (4H, m), 7,30-7,49 (5H, m).

30

Ejemplo 111**2-amino-4-[4-(3-fenilpropoxi)-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)butanol**

(111-1) Síntesis de N-{1-di(t-butil)fosforiloximetil-1-hidroximetil-3-[4-(3-fenilpropoxi)-3-trifluorometilfenil]propil}acetamida (compuesto 111-1)



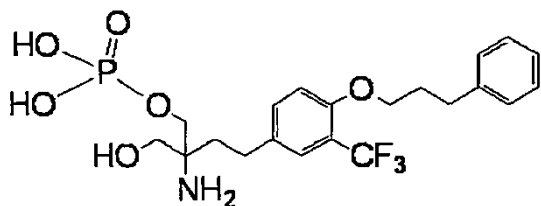
5

A una solución del compuesto 8-2 (460 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,571 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,201 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 7 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (430 mg).

10 A una solución del aceite marrón (430 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (143 mg) y dietilfosoramidita de di-t-butilo (0,610 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, ácido m-cloroperbenzoico (con contenido del 25% de agua, 542 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (180 mg) en forma de un aceite amarillo pálido. El compuesto obtenido era un compuesto de acetamida formado por apertura de anillo de oxazolona.

20 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,47-1,51 (2H, m), 1,49 (18H, s), 1,96 (3H, s), 2,02-2,10 (2H, m), 2,59-2,65 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,71 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,79 (1H, d, J = 11,1 Hz), 4,00 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,16-4,25 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,13-7,26 (5H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz), 7,44 (1H, d, J = 1,5 Hz).

(111-2) Síntesis de 2-amino-4-[4-(3-fenilpropoxi)-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 111-2)



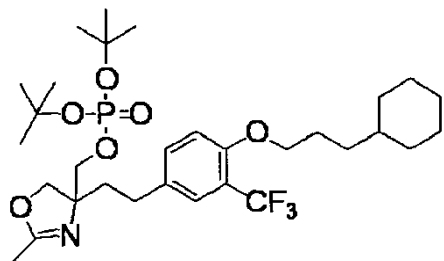
25 El compuesto 111-1 (180 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (76 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 478 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,93-1,98 (2H, m), 2,05-2,11 (2H, m), 2,60-2,76 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,94-4,05 (4H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,15-7,28 (5H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,48 (1H, brs).

Ejemplo 112**2-amino-4-[4-(3-ciclohexilpropoxi)-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)butanol**

(112-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-{2-[4-(3-ciclohexilpropoxi)-3-trifluorometilfenil]etil}-2-metil-2-oxazolina (compuesto 112-1)



5

A una solución del compuesto 9-3 (420 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,512 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,180 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (400 mg).

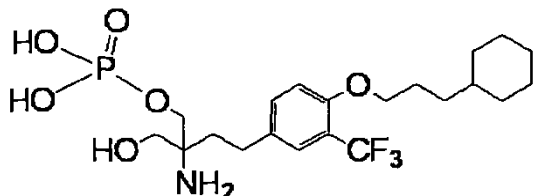
10 A una solución del aceite marrón (400 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (132 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,563 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, ácido m-cloroperbenzoico (con contenido del 25% de agua, 499 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (180 mg) en forma de un aceite amarillo.

15

20

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 0,88-0,99 (2H, m), 1,12-1,40 (7H, m), 1,47 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,64-1,90 (8H, m), 2,01 (3H, s), 2,51-2,70 (2H, m), 3,89-3,91 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,37-7,40 (2H, m).

(112-2) Síntesis de 2-amino-4-[4-(3-ciclohexilpropoxi)-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 112-2)



25

El compuesto 112-1 (180 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (112 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 484 [M+H]

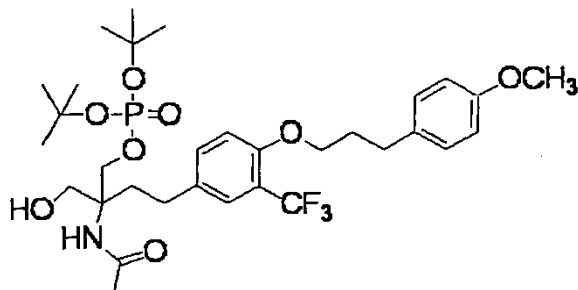
30

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 0,85-0,96 (2H, m), 1,15-1,40 (6H, m), 1,62-1,85 (7H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,63-2,75 (2H, m), 3,70 (2H, brs), 3,95-4,05 (4H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,42-7,45 (2H, m).

Ejemplo 113

2-amino-4-{4-[3-(4-metoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol

(113-1) Síntesis de N-[1-di(t-butil)fosforiloximetil-1-hidroximetil-3-{4-[3-(4-metoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}propil]acetamida (compuesto 113-1)



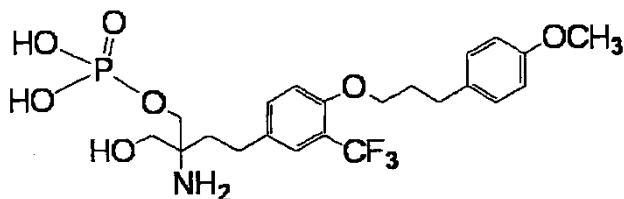
5

A una solución del compuesto 10-3 (440 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,512 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,180 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (430 mg).

10 A una solución del aceite marrón (430 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (131 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,560 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, ácido m-cloroperbenzoico (con contenido del 25% de agua, 281 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (280 mg) en forma de un aceite amarillo. El compuesto obtenido era un compuesto de acetamida formado por apertura de anillo de oxazolina.

20 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,49 (18H, s), 1,96 (3H, s), 2,02-2,10 (4H, m), 2,59-2,65 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,71 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,75 (3H, s), 3,79 (1H, d, J = 11,1 Hz), 4,00 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,16-4,25 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,13-7,26 (5H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz), 7,44 (1H, d, J = 1,5 Hz).

(113-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(4-metoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 113-2)



25 El compuesto 113-1 (280 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (180 mg) en forma de un sólido blanco.

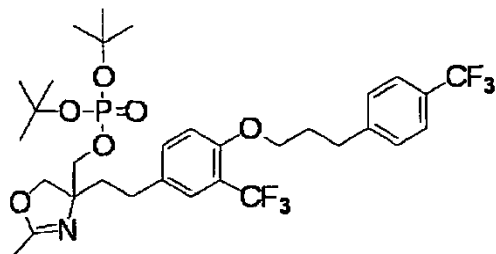
MS (ESI) m/z: 508 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,95-2,00 (2H, m), 2,01-2,09 (2H, m), 2,65-2,72 (2H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,75 (3H, s), 3,96-4,05 (4H, m), 6,81 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,47 (1H, brs).

Ejemplo 114

2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol

(114-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-(2-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}etil)-2-oxazolina (compuesto 114-1)

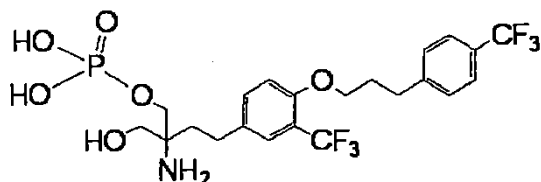


5

A una solución del compuesto 11-4 (470 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropilamina (0,504 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,178 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (450 mg).

10 A una solución del aceite marrón (450 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (129 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,551 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, ácido m-cloroperbenzoico (con contenido del 25% de agua, 272 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (270 mg) en forma de un aceite amarillo. El compuesto obtenido era a 1:1 mezcla de compuesto 54-1 y compuesto de N-[1-di(t-butil)fosforiloximetil-1-hidroximetil-3-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}propil]acetamida formado por su apertura de anillo de oxazolina.

20 (114-2) Síntesis de 2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol (compuesto 114-2)



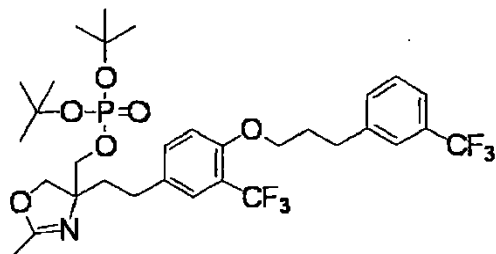
25 El compuesto 114-1 (270 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (173 mg) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 546 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,92-2,00 (2H, m), 2,09-2,16 (2H, m), 2,61-2,75 (2H, m), 2,91 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,94-4,00 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,38-7,45 (3H, m), 7,48 (1H, brs), 7,56 (2H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 115

2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-{3-trifluorometil-4-[3-(3-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol

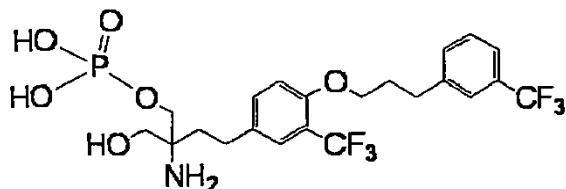
(115-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-(2-{3-trifluorometil-4-[3-(3-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}etil)-2-oxazolina (compuesto 115-1)



5 A una solución del compuesto 12-4 (450 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletamina (0,485 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,171 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 7 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (450 mg).
 10 A una solución del aceite marrón (450 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (126 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,539 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, ácido m-cloroperbenzoico (con contenido del 25% de agua, 266 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (330 mg) en forma de un aceite amarillo.

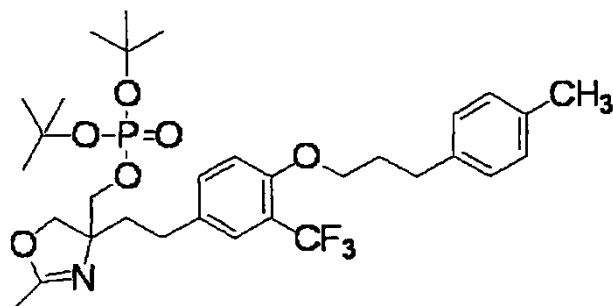
20 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,49 (18H, s), 1,80-1,90 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,07-2,15 (2H, m), 2,55-2,71 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,88-3,92 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,43-7,49 (5H, m).

(115-2) Síntesis de 2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-{3-trifluorometil-4-[3-(3-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol (compuesto 115-2)



25 El compuesto 115-1 (330 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (227 mg) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 546 [M+H]

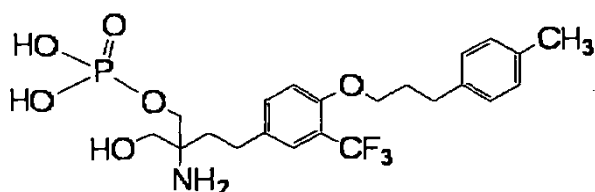
30 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,92-2,02 (2H, m), 2,06-2,15 (2H, m), 2,64-2,76 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,71 (2H, brs), 3,96-4,07 (4H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,40-7,52 (6H, m).

Ejemplo 116**2-amino-4-{4-[3-(4-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol****(116-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-(2-{4-[3-(4-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-oxazolina (compuesto 116-1)**

5 A una solución del compuesto 13-4 (410 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,493 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,174 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (410 mg).

10 A una solución del aceite marrón (410 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (129 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,551 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, hidroperóxido de t-butilo con contenido de solución de decano (5-6 M, 0,552 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (390 mg) en forma de un aceite amarillo.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,49 (18H, s), 1,80-1,90 (2H, m), 2,00 (3H, s), 2,01-2,10 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,53-2,69 (2H, m), 2,76 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,89-3,92 (2H, m), 3,99 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,17 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,06 (4H, s), 7,37 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,42 (1H, brs).

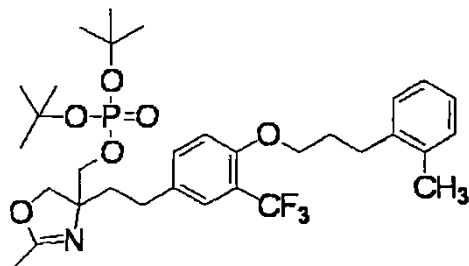
(116-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(4-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 116-2)

25 El compuesto 116-1 (390 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (260 mg) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 492 [M+H]

30 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,93-2,00 (2H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,64-2,75 (2H, m), 2,76 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,94-4,03 (4H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,06 (4H, s), 7,42 (1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz), 7,47 (1H, brs).

Ejemplo 117**2-amino-4-{4-[3-(2-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(117-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-(2-{4-[3-(2-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-oxazolina (compuesto 117-1)



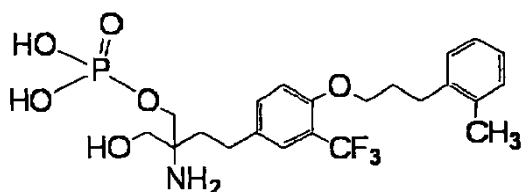
5

A una solución del compuesto 14-4 (390 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,469 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,165 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (380 mg).

10 A una solución del aceite marrón (380 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (122 mg) y dietilfosforamida de di-t-butilo (0,521 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,522 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (320 mg) en forma de un aceite amarillo.

20 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,49 (18H, s), 1,82-1,91 (2H, m), 2,00 (3H, s), 2,00-2,08 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,53-2,71 (2H, m), 2,83 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,89-3,92 (2H, m), 4,06 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,02-7,08 (3H, m), 7,10-7,13 (2H, m), 7,39 (1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 1,5 Hz).

(117-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(2-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 117-2)



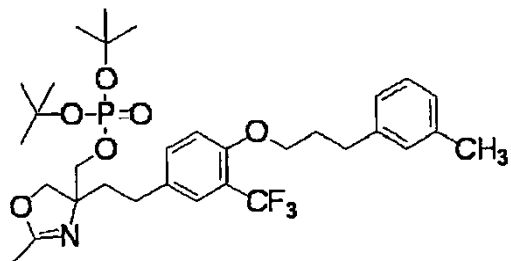
25 El compuesto 117-1 (320 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (172 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 492 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,94-2,08 (4H, m), 2,30 (3H, s), 2,64-2,76 (2H, m), 2,83 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,71 (2H, brs), 3,95-4,03 (2H, m), 4,06 (2H, t, J = 5,7 Hz), 7,01-7,08 (3H, m), 7,10-7,13 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (1H, brs).

Ejemplo 118**2-amino-4-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(118-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-(2-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-oxazolina (compuesto 118-1)

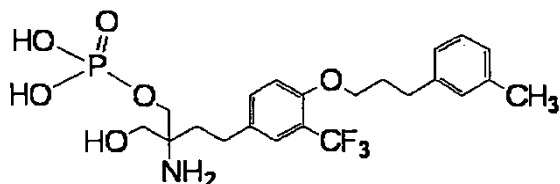


5 A una solución del compuesto 15-4 (390 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,469 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,165 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (390 mg).

10 A una solución del aceite marrón (390 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (122 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,521 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,522 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (360 mg) en forma de un aceite amarillo.

20 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,49 (18H, s), 1,80-1,91 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,01-2,09 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,52-2,71 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,89-3,91 (2H, m), 4,00 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,17 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,95-7,00 (4H, m), 7,12 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,37 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(118-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 118-2)

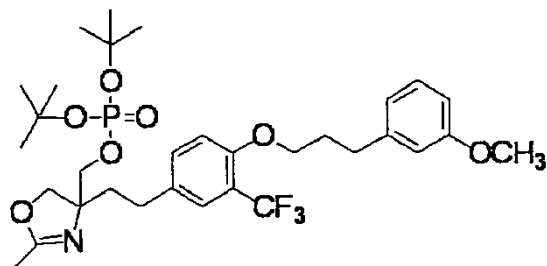


25 El compuesto 118-1 (360 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (165 mg) en forma de un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 492 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,92-2,00 (2H, m), 2,01-2,09 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,62-2,74 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,71 (2H, brs), 3,96-4,03 (4H, m), 6,95-7,03 (4H, m), 7,11 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,47 (1H, brs).

Ejemplo 119**2-amino-4-{4-[3-(3-metoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(119-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(3-metoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolona (compuesto 119-1)



5

A una solución del compuesto 16-4 (420 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletamina (0,488 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,173 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (440 mg).

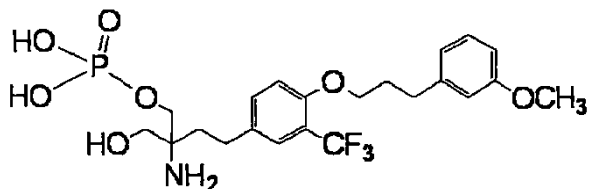
10 A una solución del aceite marrón (440 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (127 mg) y dietilfosforamida de di-t-butilo (0,545 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,546 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (370 mg) en forma de un aceite amarillo.

15

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,49 (18H, s), 1,80-1,90 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,02-2,10 (2H, m), 2,55-2,70 (2H, m), 2,79 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,71 (3H, s), 3,89-3,92 (2H, m), 4,00 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,17 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,70-6,78 (3H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,16 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,5, 1,6 Hz), 7,43 (1H, d, J = 1,6 Hz).

20

(119-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(3-metoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 119-2)



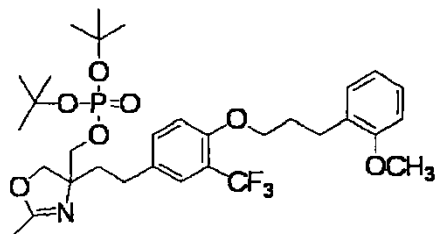
25 El compuesto 119-1 (370 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (255 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 508 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,94-2,01 (2H, m), 2,04-2,10 (2H, m), 2,65-2,72 (2H, m), 2,79 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,71 (5H, brs), 3,96-4,04 (4H, m), 6,70-6,78 (3H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,16 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (1H, d, J = 1,8 Hz).

Ejemplo 120**2-amino-4-{4-[3-(2-metoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(120-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(2-metoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolona (compuesto 120-1)



5

A una solución del compuesto 17-4 (440 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,511 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,180 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (440 mg).

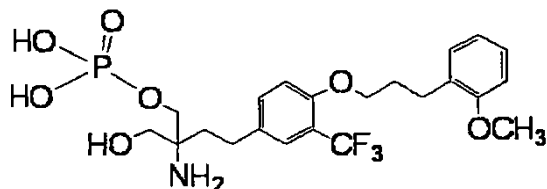
10 A una solución del aceite marrón (440 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (131 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,569 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, hidroperóxido de t-butilo con contenido de solución de decano (5-6 M, 0,570 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (390 mg) en forma de un aceite marrón.

15

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,49 (18H, s), 1,82-1,90 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,01-2,09 (2H, m), 2,52-2,70 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,78 (3H, s), 3,89-3,92 (2H, m), 3,99 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,17 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,79-6,83 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 7,1, 1,3 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 1,3 Hz).

20

(120-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(2-metoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 120-2)

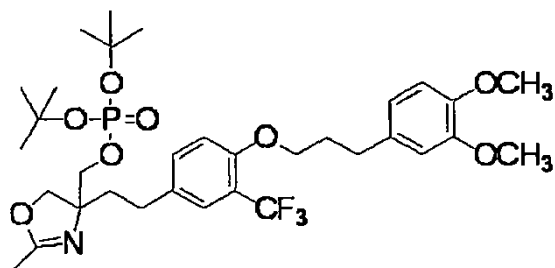


25 El compuesto 120-1 (390 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (265 mg) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 508 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,92-2,00 (2H, m), 2,01-2,09 (2H, m), 2,65-2,74 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,71 (2H, brs), 3,78 (3H, s), 4,00 (4H, brs), 6,81 (1H, t, J = 7,4 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 7,15 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,47 (1H, brs).

Ejemplo 121**2-amino-4-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(121-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolona (compuesto 121-1)



5

A una solución del compuesto 18-4 (470 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,512 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,180 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 5,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (460 mg).

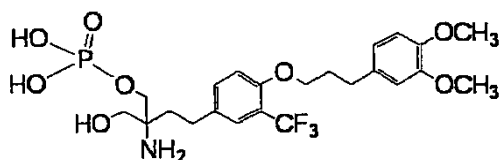
10 A una solución del aceite marrón (460 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (131 mg) y dietilfosforamida de di-t-butilo (0,569 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,570 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (530 mg) en forma de un aceite marrón.

15

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,49 (18H, s), 1,80-1,89 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,02-2,09 (2H, m), 2,52-2,70 (2H, m), 2,76 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,71 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,88-3,94 (2H, m), 3,99 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,17 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 8,1, 1,8 Hz), 6,78 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,00 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 1,8 Hz).

20

(121-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 121-2)



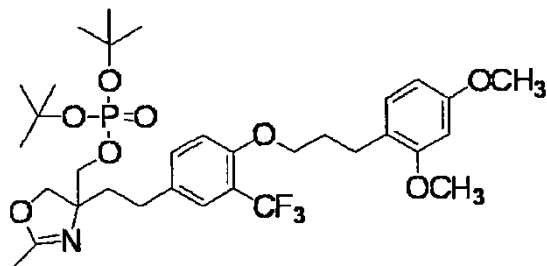
25 El compuesto 121-1 (530 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (365 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 538 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,93-1,99 (2H, m), 2,01-2,09 (2H, m), 2,63-2,73 (2H, m), 2,76 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,71 (5H, brs), 3,78 (3H, s), 3,94-4,04 (4H, m), 6,71-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (1H, brs).

Ejemplo 122**2-amino-4-{4-[3-(2,4-dimetoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(122-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(2,4-dimetoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolina (compuesto 122-1)



5

A una solución del compuesto 19-4 (390 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,327 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,150 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (370 mg).

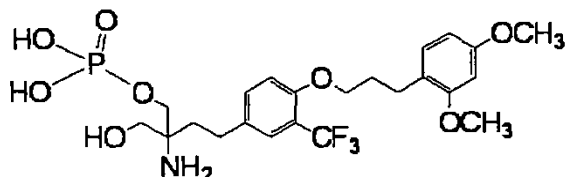
10 A una solución del aceite marrón (370 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (108 mg) y dietilfosforamida de di-t-butilo (0,461 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,462 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (440 mg) en forma de un aceite marrón.

15

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,81-1,89 (2H, m), 1,95-2,02 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,52-2,69 (2H, m), 2,72 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,75 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,89-3,93 (2H, m), 3,97 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,17 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,39 (1H, dd, J = 8,0, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,98 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,42 (1H, d, J = 1,8 Hz).

20

(122-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(2,4-dimetoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 122-2)



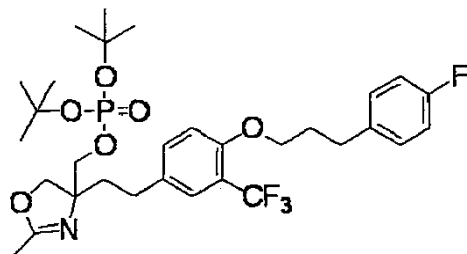
25 El compuesto 122-1 (440 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (305 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 538 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,94-2,02 (4H, m), 2,64-2,78 (4H, m), 3,70 (2H, brs), 3,75 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,95-4,03 (4H, m), 6,39 (1H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,97 (1H, J = 8,0 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, brs).

Ejemplo 123**2-amino-4-{4-[3-(4-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(123-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(4-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolina (compuesto 123-1)



5

A una solución del compuesto 20-4 (400 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropilamina (0,477 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,169 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (400 mg).

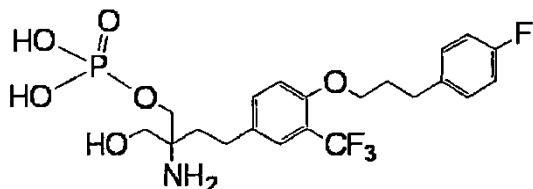
10 A una solución del aceite marrón (400 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (125 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,533 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, hidropéroxido de t-butilo con contenido de solución de decano (5-6 M, 0,534 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (440 mg) en forma de un aceite amarillo.

15

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,49 (18H, s), 1,80-1,90 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,01-2,10 (2H, m), 2,53-2,69 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,89-3,92 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,17 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,95-7,02 (3H, m), 7,16-7,22 (2H, m), 7,38 (1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 1,9 Hz).

20

(123-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(4-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 123-2)



25

El compuesto 123-1 (440 mg) se disolvió en etanol (6 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (285 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

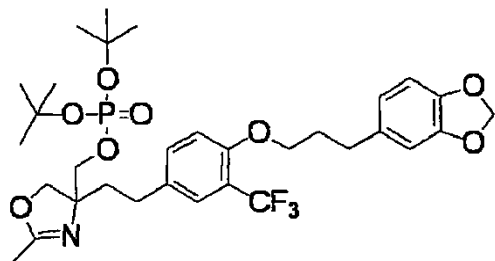
MS (ESI) m/z: 496 [M+H]

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,93-1,99 (2H, m), 2,00-2,12 (2H, m), 2,64-2,74 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,71 (2H, brs), 3,95-4,03 (4H, m), 6,94-7,04 (3H, m), 7,16-7,21 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, brs).

30

Ejemplo 124**2-amino-4-{4-[3-(3,4-metilendioxfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(124-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-(2-{4-[3-(3,4-metilendioxfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-oxazolina (compuesto 124-1)



5

A una solución del compuesto 21-4 (450 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,549 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,193 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (470 mg).

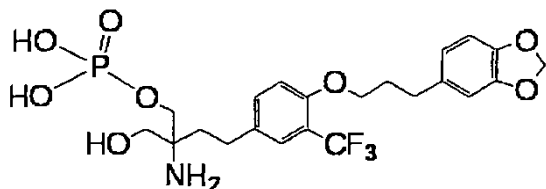
10 A una solución del aceite marrón (470 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (141 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,604 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,606 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (520 mg) en forma de un aceite amarillo.

15

20

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,49 (18H, s), 1,80-1,90 (2H, m), 2,00 (3H, s), 2,00-2,07 (2H, m), 2,53-2,69 (2H, m), 2,73 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,89-3,92 (2H, m), 3,99 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,17 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,1 Hz), 5,87 (2H, s), 6,62 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,64-6,70 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 1,8 Hz).

(124-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(3,4-metilendioxfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 124-2)



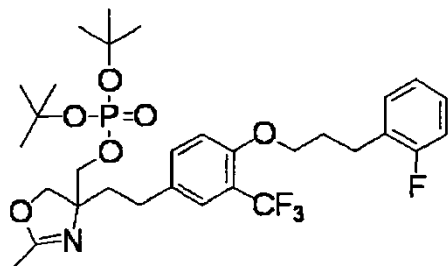
25 El compuesto 124-1 (520 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (7 ml) y óxido de propileno (7 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (365 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 522 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,94-2,07 (4H, m), 2,60-2,76 (4H, m), 3,71 (2H, brs), 3,96-4,04 (4H, m), 5,87 (2H, s), 6,62-6,71 (3H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,47 (1H, brs).

Ejemplo 125**2-amino-4-{4-[3-(2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(125-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolina (compuesto 125-1)

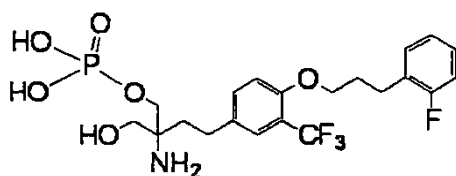


5 A una solución del compuesto 22-4 (420 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,501 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,176 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (410 mg).

10 A una solución del aceite marrón (410 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (130 mg) y dietilfosforamida de di-t-butilo (0,557 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, hidroperóxido de t-butilo con contenido de solución de decano (5-6 M, 0,558 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (460 mg) en forma de un aceite amarillo.

20 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,49 (18H, s), 1,82-1,90 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,01-2,11 (2H, m), 2,52-2,69 (2H, m), 2,86 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,89-3,92 (2H, m), 4,03 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,00-7,08 (3H, m), 7,17-7,22 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 1,5 Hz).

(125-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 125-2)



25 El compuesto 125-1 (460 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (7 ml) y óxido de propileno (7 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (335 mg) en forma de un sólido blanco.

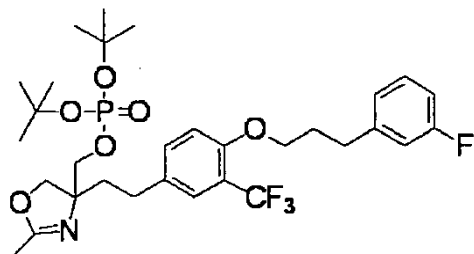
MS (ESI) m/z: 496 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,94-1,99 (2H, m), 2,01-2,12 (2H, m), 2,64-2,74 (2H, m), 2,86 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,71 (2H, brs), 3,97-4,06 (4H, m), 6,98-7,08 (3H, m), 7,17-7,23 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,47 (1H, brs).

Ejemplo 126

2-amino-4-{4-[3-(3-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol

(126-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(3-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolona (compuesto 126-1)



5

A una solución del compuesto 23-4 (390 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletamina (0,465 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,163 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (410 mg).

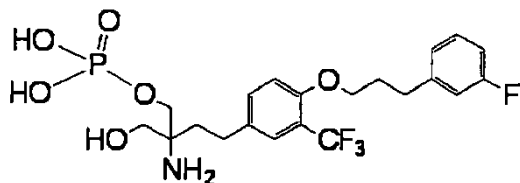
10 A una solución del aceite marrón (410 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (120 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,515 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,516 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (480 mg) en forma de un aceite amarillo.

15

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,49 (18H, s), 1,80-1,89 (2H, m), 2,00 (3H, s), 2,01-2,12 (2H, m), 2,52-2,69 (2H, m), 2,83 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,89-3,92 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,85-6,95 (2H, m), 6,99-7,02 (2H, m), 7,24-7,29 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 1,9 Hz).

20

(126-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(3-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 126-2)



25 El compuesto 126-1 (480 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (7 ml) y óxido de propileno (7 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (185 mg) en forma de un sólido blanco.

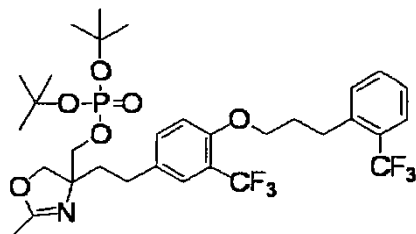
MS (ESI) m/z: 496 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,93-2,01 (2H, m), 2,02-2,14 (2H, m), 2,64-2,76 (2H, m), 2,83 (2H, brs), 3,71 (2H, brs), 3,94-4,05 (4H, m), 6,85-6,96 (2H, m), 6,98-7,07 (2H, m), 7,24 (1H, brs), 7,43 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, brs).

Ejemplo 127

2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-{3-trifluorometil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol

(127-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-(2-{3-trifluorometil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}etil)-2-oxazolina (compuesto 127-1)

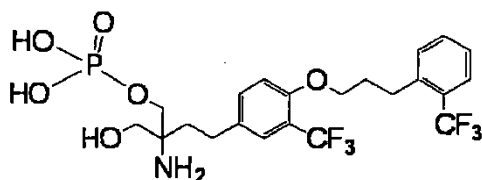


5 A una solución del compuesto 24-4 (480 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,517 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,182 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (470 mg).

10 A una solución del aceite marrón (470 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (134 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,576 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,576 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (550 mg) en forma de un aceite amarillo.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,49 (18H, s), 1,80-1,90 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,07-2,14 (2H, m), 2,52-2,71 (2H, m), 3,01 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,90-3,92 (2H, m), 4,10 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,32-7,46 (4H, m), 7,52 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,8 Hz).

(127-2) Síntesis de 2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-{3-trifluorometil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol (compuesto 127-2)



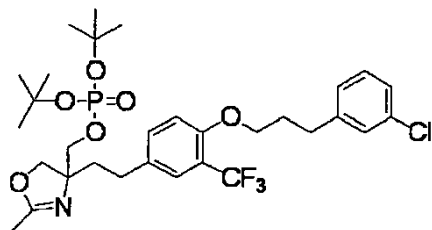
25 El compuesto 127-1 (550 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (7 ml) y óxido de propileno (7 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (377 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 546 [M+H]

30 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,94-2,02 (2H, m), 2,03-2,15 (2H, m), 2,64-2,76 (2H, m), 3,01 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,71 (2H, brs), 3,96-4,07 (2H, m), 4,11 (2H, t, J = 5,7 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,41-7,56 (4H, m), 7,64 (1H, d, J = 7,9 Hz).

Ejemplo 128**2-amino-4-{4-[3-(3-clorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(128-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(3-clorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolina (compuesto 128-1)



5

A una solución del compuesto 25-4 (390 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,448 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,157 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (360 mg).

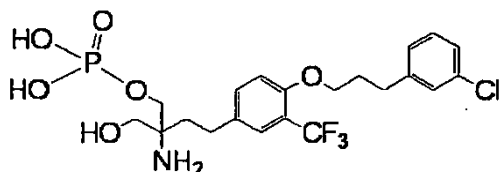
10 A una solución del aceite marrón (360 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (111 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,473 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,474 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (370 mg) en forma de un aceite marrón.

15

20

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,49 (18H, s), 1,80-1,90 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,02-2,11 (2H, m), 2,51-2,71 (2H, m), 2,82 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,89-3,92 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,99-7,03 (1H, m), 7,10-7,25 (4H, m), 7,38 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,43 (1H, brs).

(128-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(3-clorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 128-2)



25

El compuesto 128-1 (370 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (7 ml) y óxido de propileno (7 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (263 mg) en forma de un sólido marrón pálido.

MS (ESI) m/z: 512 [M+H]

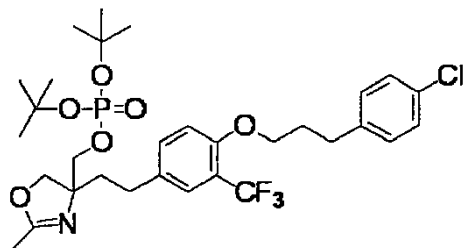
30

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,92-2,01 (2H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,64-2,76 (2H, m), 2,82 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,96-4,03 (4H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,10-7,26 (4H, m), 7,43 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (1H, brs).

Ejemplo 129

2-amino-4-{4-[3-(4-clorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol

(129-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(4-clorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolina (compuesto 129-1)



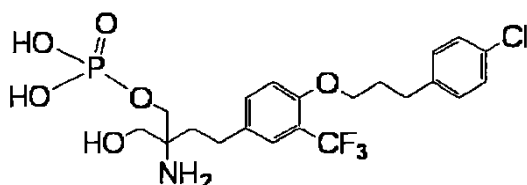
5

A una solución del compuesto 26-2 (83 mg) en N,N-dimetilformamida (7 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,095 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,034 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 5 h. N,N-diisopropiletilamina (0,095 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,034 ml) luego se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (90 mg). A una solución del aceite marrón (90 mg) en cloruro de metileno (3 ml) y acetonitrilo (1 ml) se añadieron 1H-tetrazol (25 mg) y dietilfosforamida de di-t-butilo (0,108 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,108 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (70 mg) en forma de un aceite amarillo.

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,49 (18H, s), 1,80-1,90 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,02-2,11 (2H, m), 2,51-2,71 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,89-3,92 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,2, 1,5 Hz), 7,43 (1H, brs).

20

(129-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(4-clorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 129-2)



El compuesto 129-1 (70 mg) se disolvió en etanol (4 ml), ácido clorhídrico concentrado (0,8 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (2 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (35 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

25

MS (ESI) m/z: 512 [M+H]

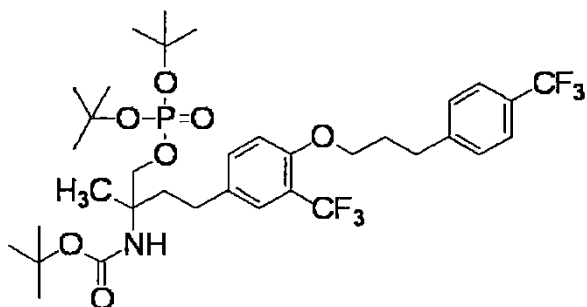
¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,92-2,01 (2H, m), 2,02-2,11 (2H, m), 2,64-2,76 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,96-4,03 (4H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,48 (1H, brs).

30

Ejemplo 130

Éster mono(2-amino-2-metil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}propoxi]fenil}butílico) de ácido fosfórico

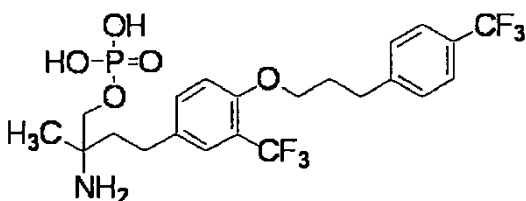
5 **(130-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido [1-di(t-butil)fosforiloximetil-1-metil-3-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}propil]carbámico (compuesto 130-1)**



10 A una solución del compuesto 27-6 (360 mg) en metanol (10 ml) se añadieron trietilamina (0,312 ml) y di-t-butildicarbonato (242 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Di-t-butildicarbonato (242 mg) luego se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 - 1:2) para dar un compuesto amino-prottegido en forma de un aceite incoloro (420 mg). A una solución del aceite incoloro (420 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (104 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,443 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, hidróperóxido de t-butilo con contenido de solución de decano (5-6 M, 0,444 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 - 1:2) para dar el producto objeto (580 mg) en forma de un aceite incoloro.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,30 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,49 (18H, s), 1,71-1,79 (1H, m), 2,09-2,16 (3H, m), 2,58-2,66 (2H, m), 2,91 (1H, t, J = 7,5 Hz), 3,94 (1H, dd, J = 9,6, 4,6 Hz), 4,03 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,11 (1H, dd, J = 9,6, 4,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,35-7,44 (4H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,1 Hz).

25 **(130-2) Síntesis de éster mono(2-amino-2-metil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butílico) de ácido fosfórico (compuesto 130-2)**



30 El compuesto 130-1 (580 mg) se disolvió en cloruro de metileno (6 ml), dioxano con contenido de cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 3 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (3 ml), éter dietílico (7 ml) y óxido de propileno (7 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (110 mg) en forma de un sólido blanco.

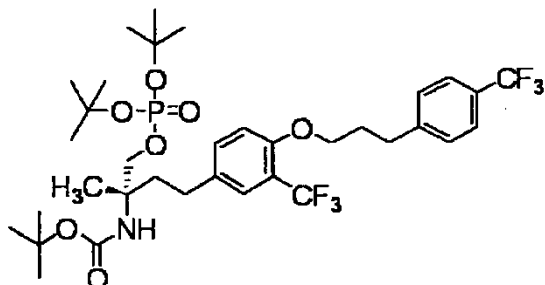
MS (ESI) m/z: 530 [M+H]

35 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,38 (3H, s), 1,80-1,91 (1H, m), 1,96-2,08 (1H, m), 2,10-2,18 (2H, m), 2,60-2,69 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,85 (1H, dd, J = 5,4, 11,4 Hz), 3,94 (1H, dd, J = 5,9, 11,4 Hz), 4,04 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,38-7,48 (4H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 131

Éster mono(2-amino-2-metil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butílico) de ácido (S)-fosfórico

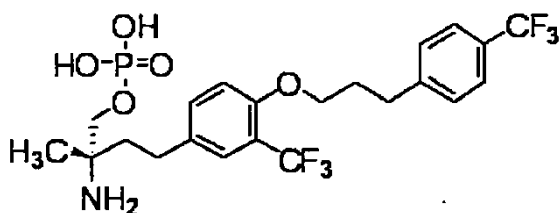
5 **(131-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (S)-[1-di(t-butil)fosforiloximetil-1-metil-3-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}propil]carbámico (compuesto 131-1)**



10 A una solución del compuesto 28-2 (125 mg) en metanol (5 ml) se añadieron trietilamina (0,108 ml) y di-t-butildicarbonato (114 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un compuesto amino-prottegido en forma de un aceite incoloro (120 mg). A una solución del aceite incoloro (120 mg) en cloruro de metileno (3 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (31 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,132 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, hidróperóxido de t-butilo con contenido de solución de decano (5-6 M, 0,132 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (140 mg) en forma de un aceite incoloro.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,30 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,49 (18H, s), 1,71-1,79 (1H, m), 2,09-2,16 (3H, m), 2,58-2,66 (2H, m), 2,91 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,94 (1H, dd, J = 9,6, 4,6 Hz), 4,03 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,11 (1H, dd, J = 9,6, 4,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,35-7,42 (4H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,1 Hz).

(131-2) Síntesis de éster mono(2-amino-2-metil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butílico) de ácido (S)-fosfórico (compuesto 131-2)



25 El compuesto 131-1 (140 mg) se disolvió en cloruro de metileno (3 ml), dioxano con contenido de cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y alcohol isopropílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con alcohol isopropílico para dar el producto objeto (90 mg) en forma de un sólido blanco.

30 MS (ESI) m/z: 530 [M+H]

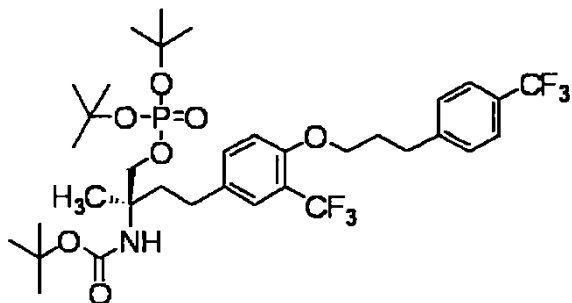
$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,38 (3H, s), 1,80-1,91 (1H, m), 1,96-2,05 (1H, m), 2,09-2,16 (2H, m), 2,60-2,77 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,85 (1H, dd, J = 11,4, 5,3 Hz), 3,94 (1H, dd, J = 11,4, 5,9 Hz), 4,04 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,38-7,48 (4H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,1 Hz).

35

Ejemplo 132

Éster mono(2-amino-2-metil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butílico) de ácido (R)-fosfórico

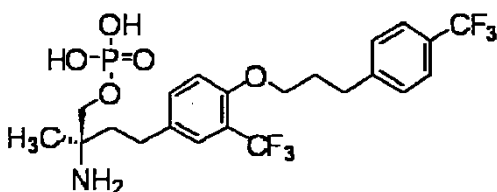
5 **(132-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (R)-[1-di(t-butil)fosforiloximetil-1-metil-3-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}propil]carbámico (compuesto 132-1)**



10 A una solución del compuesto 29-1 (117 mg) en metanol (5 ml) se añadieron trietilamina (0,102 ml) y di-t-butildicarbonato (105 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Di-t-butildicarbonato (50 mg) luego se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un compuesto amino-prottegido en forma de un aceite incoloro (140 mg). A una solución del aceite incoloro (140 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (1 ml) se añadieron 1H-tetrazol (34 mg) y dietilfosforamida de di-t-butilo (0,144 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,144 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (150 mg) en forma de un aceite incoloro.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,30 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,49 (18H, s), 1,71-1,79 (1H, m), 2,08-2,15 (3H, m), 2,58-2,65 (2H, m), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,97 (1H, dd, J = 9,7, 4,6 Hz), 4,03 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,11 (1H, dd, J = 9,7, 4,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,35-7,42 (4H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,1 Hz).

25 **(132-2) Síntesis de éster mono(2-amino-2-metil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butílico) de ácido (R)-fosfórico (compuesto 132-2)**



30 El compuesto 132-1 (150 mg) se disolvió en cloruro de metileno (3 ml), dioxano con contenido de cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y alcohol isopropílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con alcohol isopropílico para dar el producto objeto (74 mg) en forma de un sólido blanco.

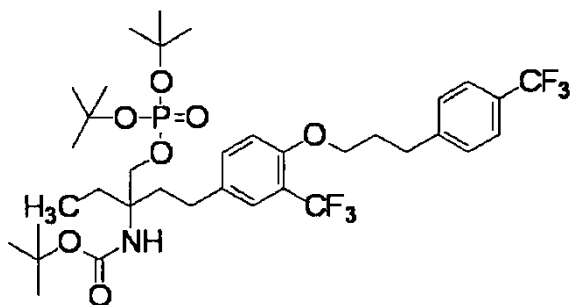
MS (ESI) m/z: 530 [M+H]

35 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,38 (3H, s), 1,82-1,91 (1H, m), 1,97-2,05 (1H, m), 2,08-2,16 (2H, m), 2,60-2,77 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,85 (1H, dd, J = 11,4, 5,3 Hz), 3,94 (1H, dd, J = 11,4, 5,9 Hz), 4,04 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,38-7,48 (4H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,0 Hz).

Ejemplo 133

Éster mono(2-amino-2-etil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butílico) de ácido fosfórico

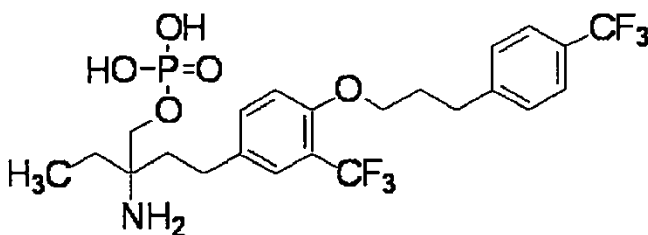
5 **(133-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido [1-di(t-butil)fosforiloximetil-1-etil-3-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}propil]carbámico (compuesto 133-1)**



10 A una solución del compuesto 30-6 (430 mg) en metanol (10 ml) se añadieron trietilamina (0,363 ml) y di-t-butildicarbonato (282 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. Di-t-butildicarbonato (200 mg) luego se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 - 1:2) para dar un compuesto amino-prottegido en forma de un aceite incoloro (410 mg). A una solución del aceite incoloro (410 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (102 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,437 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,438 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 - 1:2) para dar el producto objeto (640 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 (9H, s), 1,50 (18H, s), 1,65-1,90 (3H, m), 1,91-2,14 (1H, m), 2,15-2,19 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 8,5 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,03 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,09 (2H, brd, J = 10,9 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,35-7,41 (4H, m), 7,56 (2H, d, J = 7,8 Hz).

25 **(133-2) Síntesis de éster mono(2-amino-2-etil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butílico) de ácido fosfórico (compuesto 133-2)**



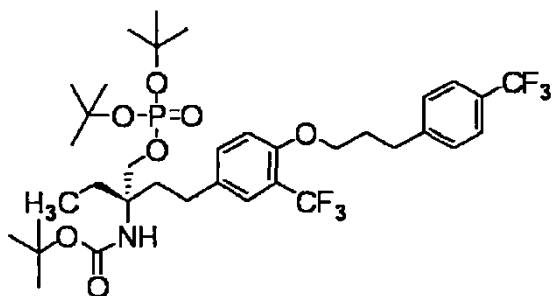
30 El compuesto 133-1 (640 mg) se disolvió en cloruro de metileno (5 ml), dioxano con contenido de cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (3 ml), éter dietílico (7 ml) y óxido de propileno (7 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (115 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 544 [M+H]

35 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,03 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,70-2,01 (4H, m), 2,07-2,18 (2H, m), 2,56-2,75 (2H, m), 2,91 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,89-3,97 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,38-7,47 (4H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,0 Hz).

Ejemplo 134**Éster mono(2-amino-2-etil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butílico) de ácido (S)-fosfórico**

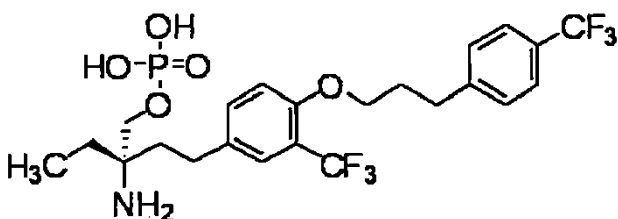
5 **(134-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (S)-[1-di(t-butil)fosforiloximetil-1-etil-3-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}propil]carbámico (compuesto 134-1)**



10 A una solución del compuesto 31-2 (110 mg) en metanol (5 ml) se añadieron trietilamina (0,093 ml) y di-t-butildicarbonato (72,0 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Di-t-butildicarbonato (72,0 mg) luego se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 - 1:2) para dar un compuesto amino-prottegido en forma de un aceite incoloro (90 mg). A una solución del aceite incoloro (90 mg) en cloruro de metileno (3 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (23,0 mg) y dietilfosforamida de di-t-butilo (0,096 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, hidroperóxido de t-butilo con contenido de solución de decano (5-6 M, 0,096 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 - 1:2) para dar el producto objeto (90 mg) en forma de un aceite incoloro.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 0,89-0,94 (3H, m), 1,45 (9H, s), 1,50 (18H, s), 1,67-1,89 (3H, m), 1,91-2,05 (1H, m), 2,08-2,14 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 8,5 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,03 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,04-4,20 (2H, brm), 7,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,35-7,40 (4H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,0 Hz).

25 **(134-2) Síntesis de éster mono(2-amino-2-etil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butílico) de ácido (S)-fosfórico (compuesto 134-2)**



30 El compuesto 134-1 (90 mg) se disolvió en cloruro de metileno (3 ml), dioxano con contenido de cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y alcohol isopropílico (5 ml) se añadió al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con alcohol isopropílico para dar el producto objeto (10 mg) en forma de un sólido blanco.

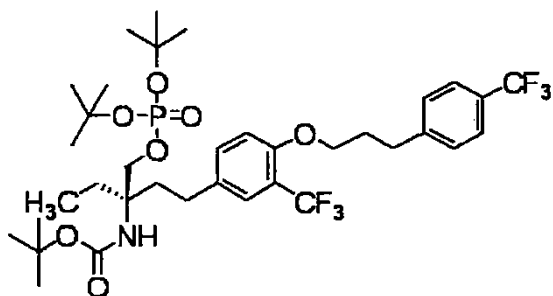
MS (ESI) m/z: 544 [M+H]

35 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,03 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,72-2,00 (4H, m), 2,08-2,17 (2H, m), 2,56-2,75 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,90-3,95 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 5,8 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,38-7,47 (4H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,0 Hz).

Ejemplo 135

Éster mono(2-amino-2-etil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butílico) de ácido (R)-fosfórico

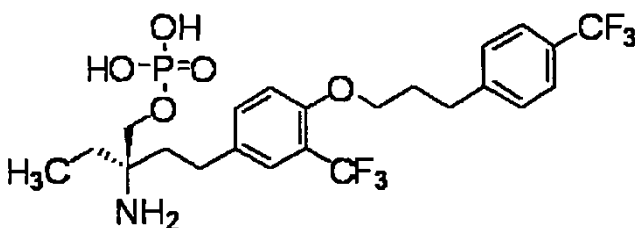
5 **(135-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (R)-[1-di(t-butil)fosforiloximetil-1-etil-3-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}propil]carbámico (compuesto 135-1)**



10 A una solución del compuesto 32-1 (110 mg) en metanol (5 ml) se añadieron trietilamina (0,093 ml) y di-t-butil-dicarbonato (0,072 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 26 h. Di-t-butil-dicarbonato (0,072 mg) luego se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 - 1:2) para dar un compuesto amino-prottegido en forma de un aceite incoloro (110 mg). A una solución del aceite incoloro (110 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (27,0 mg) y dietilfosforamida de di-t-butilo (0,117 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,117 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 - 1:2) para dar el producto objeto (160 mg) en forma de un aceite incoloro.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,50 (18H, s), 1,65-1,89 (3H, m), 1,91-2,02 (1H, m), 2,07-2,15 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 8,5 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,03 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,09 (2H, dd, J = 11,5, 3,8 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,35-7,41 (4H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,0 Hz).

25 **(135-2) Síntesis de éster mono(2-amino-2-etil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butílico) de ácido (R)-fosfórico (compuesto 135-2)**

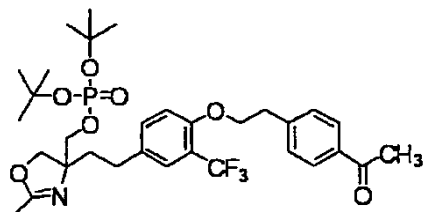


30 El compuesto 135-1 (160 mg) se disolvió en cloruro de metileno (3 ml), dioxano con contenido de cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se concentró a presión reducida y alcohol isopropílico (5 ml) se añadió al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con alcohol isopropílico para dar el producto objeto (10 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 544 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,03 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,70-2,01 (4H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 2,56-2,75 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,89-3,97 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,38-7,47 (4H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,1 Hz).

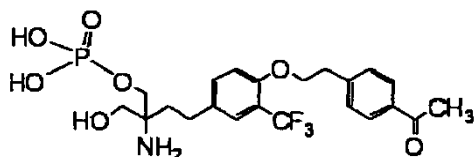
35

Ejemplo 136**4-{4-[2-(4-acetilfenil)etoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-amino-2-(fosforiloximetil)butanol****(136-1) Síntesis de 4-(2-{4-[2-(4-acetilfenil)etoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-2-oxazolína (compuesto 136-1)**

5
 10
 15
 20

A una solución del compuesto 34-3 (139 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,162 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,057 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h. N,N-Diisopropiletilamina (0,162 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,057 ml) luego se añadieron y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (120 mg). A una solución del aceite marrón (120 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (38 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,162 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. 1H-tetrazol (38 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,162 ml) luego se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidróperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,162 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (110 mg) en forma de un aceite amarillo.

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,80-1,89 (2H, m), 2,00 (3H, s), 2,58 (3H, s), 2,58-2,68 (2H, m), 3,16 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,89 (2H, brd, J = 3,9 Hz), 4,17 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,27-4,32 (3H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,36-7,40 (2H, m), 7,42-7,47 (2H, m), 7,93 (2H, d, J = 8,1 Hz).

(136-2) Síntesis de 4-{4-[2-(4-acetilfenil)etoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-amino-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 136-2)

30

El compuesto 136-1 (110 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (2 ml), éter dietílico (2 ml) y óxido de propileno (3 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (51 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

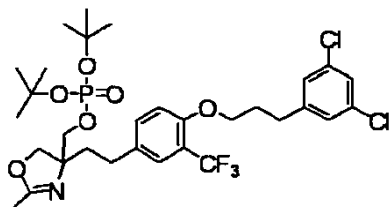
MS (ESI) m/z: 506 [M+H]

35

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,91-1,98 (2H, m), 2,58 (3H, s), 2,63-2,72 (2H, m), 3,17 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,69 (2H, s), 3,93-4,02 (2H, m), 4,29 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,41-7,47 (4H, m), 7,93 (2H, d, J = 8,3 Hz).

Ejemplo 137**2-amino-4-{4-[3-(3,5-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

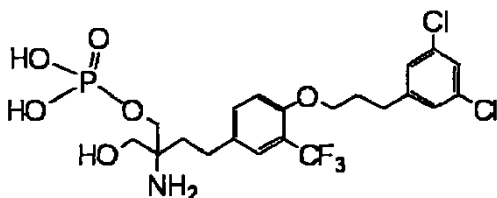
(137-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(3,5-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolona (compuesto 137-1)



5 A una solución del compuesto 35-5 (440 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,471 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,167 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (460 mg).
 10 A una solución del aceite marrón (460 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (123 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,527 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,528 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (430 mg) en forma de un aceite amarillo.

1H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,49 (18H, s), 1,83-1,90 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,02-2,11 (2H, m), 2,55-2,70 (2H, m), 2,82 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,89-3,91 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,16-7,17 (2H, m), 7,24-7,25 (1H, m), 7,39 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,44 (1H, brs).

(137-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(3,5-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 137-2)



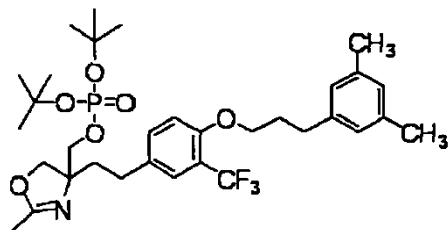
25 El compuesto 137-1 (430 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (285 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 546 [M+H]

30 1H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,92-2,01 (2H, m), 2,04-2,15 (2H, m), 2,65-2,72 (2H, m), 2,82 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,96-4,04 (4H, m), 7,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (2H, d, J = 1,9 Hz), 7,25 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,49 (1H, brs).

Ejemplo 138**2-amino-4-{4-[3-(3,5-dimetilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(138-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(3,5-dimetilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolina (compuesto 138-1)

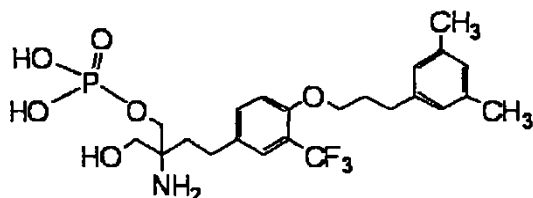


5 A una solución del compuesto 36-5 (420 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,490 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,173 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (410 mg).

10 A una solución del aceite marrón (410 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (127 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,545 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,546 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (350 mg) en forma de un aceite marrón pálido.

15 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,83-1,90 (2H, m), 1,99-2,07 (5H, m), 2,22 (6H, s), 2,52-2,71 (2H, m), 2,72 (2H, brt, J = 7,3 Hz), 3,89 (2H, brs), 4,18 (2H, brt, J = 4,6 Hz), 4,16-4,19 (1H, m), 4,29-4,33 (1H, m), 6,79 (3H, brs), 7,00 (1H, brd, J = 8,4 Hz), 7,37 (1H, brd, J = 8,4 Hz), 7,43 (1H, brs).

(138-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(3,5-dimetilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 138-2)



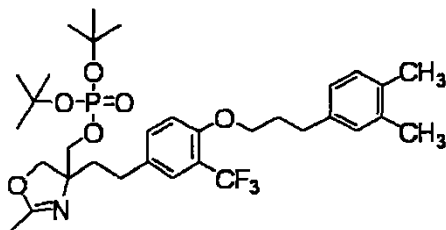
25 El compuesto 138-1 (350 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (270 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 506 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,93-1,99 (2H, m), 2,03-2,06 (2H, m), 2,23 (6H, s), 2,66-2,74 (4H, m), 3,70 (2H, brs), 3,96-4,04 (4H, m), 6,79 (3H, brs), 7,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (1H, brs).

Ejemplo 139**2-amino-4-{4-[3-(3,4-dimetilfenil)propoxil-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)butanol**

(139-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(3,4-dimetilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolona (compuesto 139-1)



5

A una solución del compuesto 37-5 (330 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,382 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,135 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (340 mg).

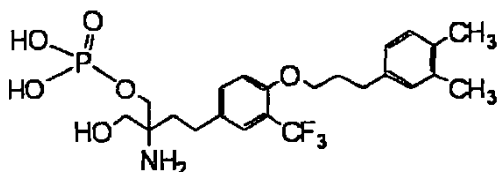
10 A una solución del aceite marrón (340 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (99 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,425 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, hidroperóxido de t-butilo con contenido de solución de decano (5-6 M, 0,426 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4-acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (320 mg) en forma de un aceite amarillo.

15

20 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,79-1,90 (2H, m), 1,99-2,07 (5H, m), 2,20 (6H, s), 2,53-2,71 (2H, m), 2,73 (2H, brt, J = 7,4 Hz), 3,89 (2H, brs), 3,99 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,88 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,94 (1H, s), 6,99 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,37 (1H, brd, J = 8,5 Hz), 7,43 (1H, brs).

20

(139-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(3,4-dimetilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 139-2)



25 El compuesto 139-1 (320 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (205 mg) en forma de un sólido blanco.

25

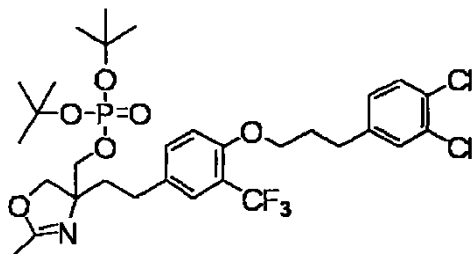
MS (ESI) m/z: 506 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,94-1,99 (2H, m), 2,02-2,06 (2H, m), 2,20 (6H, s), 2,66-2,75 (4H, m), 3,70 (2H, brs), 3,96-4,02 (4H, m), 6,88 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,94 (1H, brs), 6,98-7,02 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (1H, brd, J = 1,6 Hz).

30

Ejemplo 140**2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(140-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolona (compuesto 140-1)



5

A una solución del compuesto 38-5 (460 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletamina (0,490 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,173 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (470 mg).

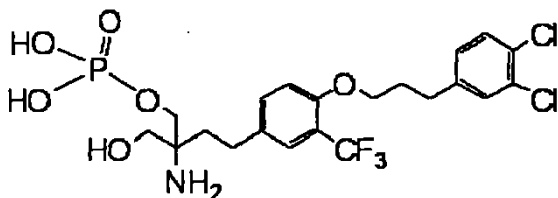
10 A una solución del aceite marrón (470 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (127 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,545 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,546 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (470 mg) en forma de un aceite amarillo.

15

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,82-1,89 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,04-2,11 (2H, m), 2,56-2,70 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,89-3,91 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,4, 1, 7 Hz), 7,35-7,44 (4H, m).

20

(140-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 140-2)



25

El compuesto 140-1 (470 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (285 mg) en forma de un sólido blanco.

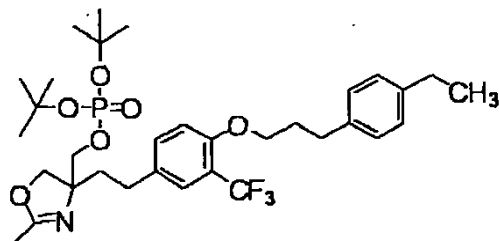
MS (ESI) m/z: 546 [M+H]

30

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,94-1,99 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,66-2,74 (2H, m), 2,82 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,96-4,04 (4H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 7,36 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (1H, brd, J = 8,5 Hz), 7,48 (1H, brs).

Ejemplo 141**2-amino-4-{4-[3-(4-etilfenil)propoxil-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)butanol**

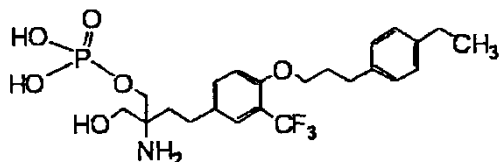
(141-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(4-etilfenil)propoxil-3-trifluorometilfenil]etil}-2-metil-2-oxazolina (compuesto 141-1)



5 A una solución del compuesto 39-5 (410 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,478 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,169 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 9 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (420 mg).
 10 A una solución del aceite marrón (420 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (125 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,533 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,534 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (460 mg) en forma de un aceite amarillo.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,19 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,48 (18H, s), 1,82-1,88 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,02-2,08 (2H, m), 2,53-2,71 (4H, m), 2,77 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,89-3,91 (2H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,08 (4H, s), 7,35-7,38 (1H, m), 7,43 (1H, d, J = 1,5 Hz).

(141-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(4-etilfenil)propoxil-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 141-2)



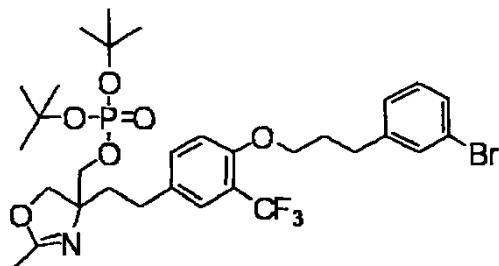
25 El compuesto 141-1 (460 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (310 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI) m/z: 506 [M+H]

30 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,20 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,93-2,00 (2H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 2,54-2,62 (2H, m), 2,63-2,74 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,96-4,04 (4H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,09 (4H, brs), 7,42 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, brs).

Ejemplo 142**2-amino-4-{4-[3-(3-bromofenil)propoxil-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)butanol**

(142-1) Síntesis de 4-(2-{4-[3-(3-bromofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-2-oxazolona (compuesto 142-1)



5

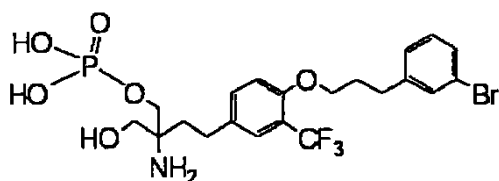
A una solución del compuesto 40-5 (480 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletamina (0,504 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,178 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 7 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (500 mg).

10 A una solución del aceite marrón (500 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (132 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,563 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, hidroperóxido de t-butilo con contenido de solución de decano (5-6 M, 0,564 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (460 mg) en forma de un aceite amarillo.

15 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,82-1,89 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,03-2,10 (2H, m), 2,56-2,72 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,88-3,91 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,16-7,18 (2H, m), 7,31-7,37 (3H, m), 7,39 (1H, brs).

20

(142-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(3-bromofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 142-2)



25 El compuesto 142-1 (460 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (310 mg) en forma de un sólido blanco.

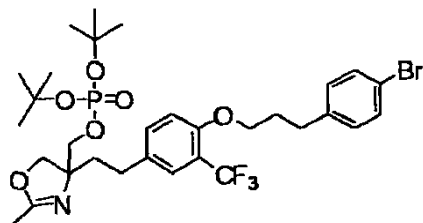
MS (ESI) m/z: 556, 558 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,93-1,99 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,65-2,76 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,97-4,03 (4H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,14-7,21 (2H, m), 7,31-7,33 (1H, m), 7,36 (1H, brs), 7,43 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (1H, brs).

Ejemplo 143

2-amino-4-{4-[3-(4-bromofenil)propoxil-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)butanol

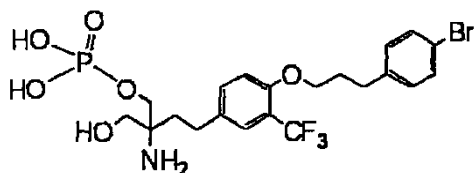
(143-1) Síntesis de 4-(2-{4-[3-(4-bromofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-2-oxazolona (compuesto 143-1)



5 A una solución del compuesto 41-5 (460 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,483 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,171 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (470 mg).
 10 A una solución del aceite marrón (470 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (126 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,539 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,540 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (450 mg) en forma de un aceite marrón pálido.

20 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,82-1,89 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,03-2,10 (2H, m), 2,52-2,71 (2H, m), 2,79 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,88-3,91 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,08-7,13 (2H, m), 7,37-7,43 (4H, m).

(143-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(4-bromofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 143-2)



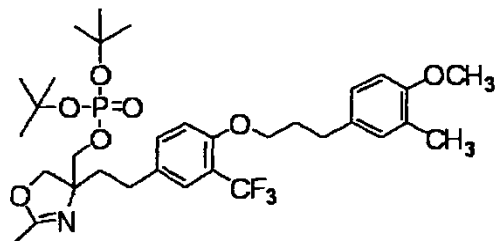
25 El compuesto 143-1 (450 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (316 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 556, 558 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,93-2,01 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 2,64-2,75 (2H, m), 2,79 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,96-4,03 (4H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,44 (1H, brs), 7,48 (1H, brs).

Ejemplo 144**2-amino-4-{4-[3-(4-metoxi-3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(144-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(4-metoxi-3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolona (compuesto 144-1)

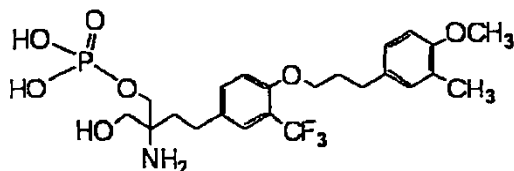


5 A una solución del compuesto 42-6 (440 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,495 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,174 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 10 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (460 mg).

10 A una solución del aceite marrón (460 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (129 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,551 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,552 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (420 mg) en forma de un aceite amarillo.

20 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,80-1,90 (2H, m), 1,99-2,06 (5H, m), 2,12 (3H, s), 2,52-2,70 (2H, m), 2,71 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,77 (3H, s), 3,89-3,91 (2H, m), 3,98 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,77 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,94-7,00 (3H, m), 7,37 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,43 (1H, brs).

(144-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(4-metoxi-3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 144-2)



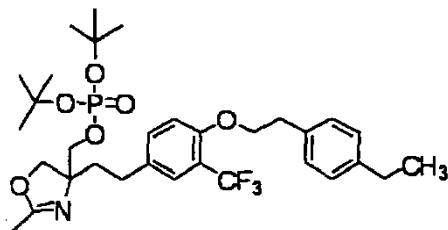
25 El compuesto 144-1 (420 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml), óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (290 mg) en forma de un sólido marrón pálido.

MS (ESI) m/z: 522 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,94-2,06 (4H, m), 2,12 (3H, s), 2,64-2,72 (4H, m), 3,70 (2H, brs), 3,77 (3H, s), 3,94-4,02 (4H, m), 6,77 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,93-6,96 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, brs).

Ejemplo 145**2-amino-4-{4-[2-(4-etilfenil)etoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(145-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[2-(4-etilfenil)etoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolina (compuesto 145-1)



5

A una solución del compuesto 43-3 (300 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,361 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,127 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (290 mg).

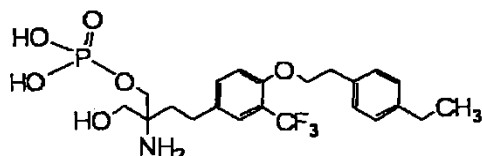
10 A una solución del aceite marrón (290 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (93 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,398 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,402 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (290 mg) en forma de un aceite amarillo.

15

20

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,18-1,21 (3H, m), 1,47 (18H, s), 1,81-1,89 (2H, m), 2,00 (3H, s), 2,52-2,70 (4H, m), 3,03 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,89 (2H, brd, J = 4,1 Hz), 4,15-4,22 (3H, m), 4,31 (1H, brd, J = 9,2 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,11 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,15-7,22 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,40 (1H, brs).

(145-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[2-(4-etilfenil)etoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 145-2)



25

El compuesto 145-1 (290 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (187 mg) en forma de un sólido marrón pálido.

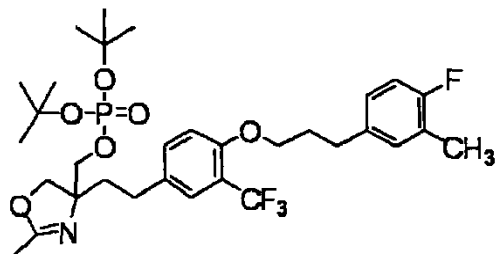
MS (ESI) m/z: 492 [M+H]

30

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,18-1,22 (3H, m), 1,91-1,98 (2H, m), 2,57-2,71 (4H, m), 3,04 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,69 (2H, brs), 3,92-4,01 (2H, m), 4,21 (2H, t, J = 6,7 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,19-7,21 (2H, m), 7,40-7,45 (2H, m).

Ejemplo 146**2-amino-4-{4-[3-(4-fluoro-3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(146-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(4-fluoro-3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolina (compuesto 146-1)



5

A una solución del compuesto 44-6 (440 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletamina (0,509 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,178 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (430 mg).

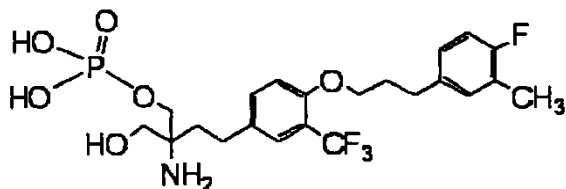
10 A una solución del aceite marrón (430 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (132 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,563 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,564 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (430 mg) en forma de un aceite amarillo.

15

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,82-1,89 (2H, m), 1,99-2,08 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,52-2,71 (2H, m), 2,76 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,89-3,91 (2H, m), 4,00 (2H, brt, J = 5,9 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,86-6,91 (1H, m), 6,97-7,05 (3H, m), 7,38 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,43 (1H, brs).

20

(146-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(4-fluoro-3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 146-2)



25

El compuesto 146-1 (430 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (278 mg) en forma de un sólido marrón pálido.

MS (ESI) m/z: 510 [M+H]

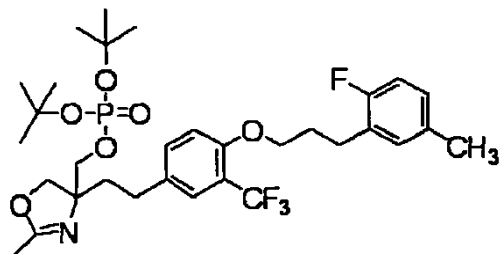
30

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,93-1,99 (2H, m), 2,03-2,07 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,66-2,74 (2H, m), 2,76 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,71 (2H, brs), 3,97-4,03 (4H, m), 6,88-6,92 (1H, m), 6,95-7,05 (3H, m), 7,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (1H, brs).

Ejemplo 147

2-amino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol

(147-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(2-fluoro-5-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolona (compuesto 147-1)



5

A una solución del compuesto 45-6 (360 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletamina (0,416 ml), ortoacetato de trimetilo (0,146 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (360 mg). A una solución del aceite marrón (360 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (108 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,461 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,462 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (380 mg) en forma de un aceite amarillo.

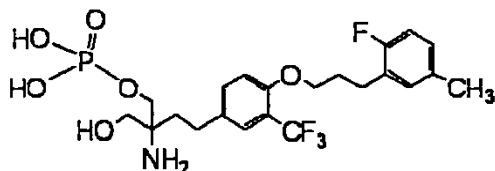
10

15

20

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,82-1,89 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,02-2,09 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,55-2,68 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,89-3,91 (2H, m), 4,03 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,86-6,91 (1H, m), 6,97-7,03 (3H, m), 7,38 (1H, dd, J = 8,4, 1,4 Hz), 7,43 (1H, brs).

(147-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 147-2)



25

El compuesto 147-1 (380 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (225 mg) en forma de un sólido blanco.

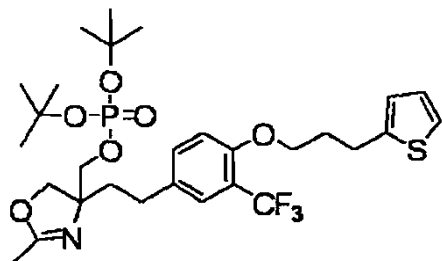
MS (ESI) m/z: 510 [M+H]

30

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,92-1,99 (2H, m), 2,00-2,08 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,62-2,74 (2H, m), 2,81 (2H, brt, J = 7,4 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,97-4,05 (4H, m), 6,85-6,91 (1H, m), 6,95-7,05 (3H, m), 7,43 (1H, brd, J = 7,1 Hz), 7,48 (1H, brs).

Ejemplo 148**2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-{4-[3-(2-tienil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol**

(148-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-(2-{4-[3-(2-tienil)propoxil-3-trifluorometilfenil]etil)-2-oxazolina (compuesto 148-1)



5

A una solución del compuesto 46-5 (290 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,355 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,125 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (300 mg).

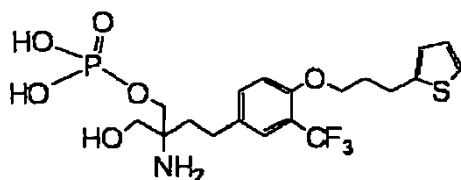
10 A una solución del aceite marrón (300 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (92 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,395 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,396 ml) se añadió y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 10 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (360 mg) en forma de un aceite amarillo.

15

20

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,82-1,89 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,07-2,15 (2H, m), 2,52-2,71 (2H, m), 3,04 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,89-3,92 (2H, m), 4,05 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,80 (1H, brd, J = 2,8 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 5,3, 3,8 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,17 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,42 (1H, brs).

(148-2) Síntesis de 2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-{4-[3-(2-tienil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol (compuesto 148-2)



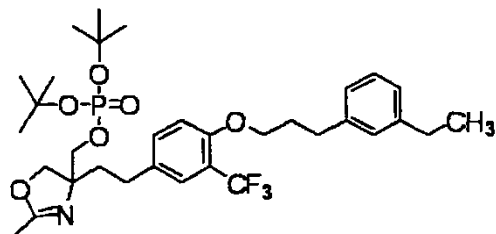
25 El compuesto 148-1 (360 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (197 mg) en forma de un sólido marrón pálido.

30 MS (ESI) m/z: 484 [M+H]

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,93-1,98 (2H, m), 2,09-2,16 (2H, m), 2,64-2,75 (2H, m), 3,04 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,96-4,02 (2H, m), 4,05 (2H, t, J = 5,8 Hz), 6,80 (1H, brd, J = 3,4 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 4,7, 3,4 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (1H, d, J = 4,7 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (1H, brs).

Ejemplo 149**2-amino-4-{4-[3-(3-etilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(149-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(3-etilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolina (compuesto 149-1)

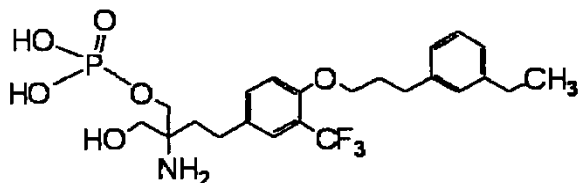


5 A una solución del compuesto 47-6 (440 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,512 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,180 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 5,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (430 mg).

10 A una solución del aceite marrón (430 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (133 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,569 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,570 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (470 mg) en forma de un aceite amarillo.

20 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,12-1,17 (3H, m), 1,48 (18H, s), 1,81-1,88 (2H, m), 1,99-2,11 (5H, m), 2,51-2,71 (4H, m), 2,78 (2H, brs), 3,89 (2H, brs), 3,98 (2H, brs), 4,17-4,20 (1H, m), 4,29-4,35 (1H, m), 7,00 (4H, brs), 7,10-7,20 (1H, m), 7,36 (1H, brs), 7,43 (1H, brs).

(149-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(3-etilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 149-2)



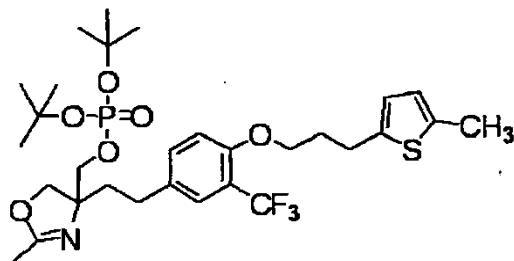
25 El compuesto 149-1 (470 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (297 mg) en forma de un sólido marrón pálido.

MS (ESI) m/z: 506 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,16 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,92-2,00 (2H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 2,54-2,60 (2H, m), 2,61-2,72 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,94-4,01 (4H, m), 6,96-7,10 (4H, m), 7,15 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,48 (1H, brs).

Ejemplo 150**2-amino-4-{4-[3-(5-metil-2-tienil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(150-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-(2-{4-[3-(5-metil-2-tienil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-oxazolona (compuesto 150-1)



5

A una solución del compuesto 48-5 (400 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,474 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,167 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (390 mg).

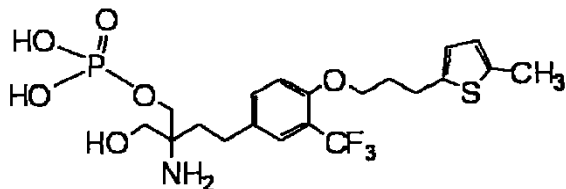
10 A una solución del aceite marrón (390 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (123 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,527 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,528 ml) se añadió y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 10 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (420 mg) en forma de un aceite amarillo.

15

20

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,82-1,89 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,04-2,11 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,52-2,70 (2H, m), 2,93 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,89-3,91 (2H, m), 4,05 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,51-6,54 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,36 (1H, brd, J = 8,4 Hz), 7,42 (1H, brs).

(150-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(5-metil-2-tienil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 150-2)



25

El compuesto 150-1 (420 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (265 mg) en forma de un sólido marrón pálido.

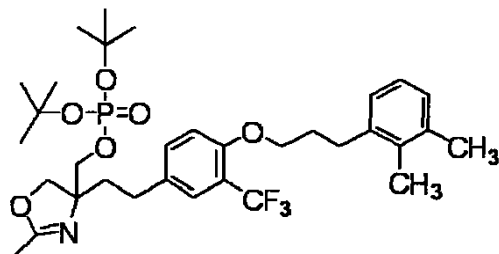
MS (ESI) m/z: 498 [M+H]

30

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,93-1,99 (2H, m), 2,04-2,14 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,64-2,73 (2H, m), 2,94 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,95-4,02 (2H, m), 4,05 (2H, t, J = 5,9 Hz), 6,52-6,54 (2H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, brs).

Ejemplo 151**2-amino-4-{4-[3-(2,3-dimetilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(151-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(2,3-dimetilfenil)propoxi]-3-trifluorometil}etil)-2-metil-2-oxazolina (compuesto 151-1)



5

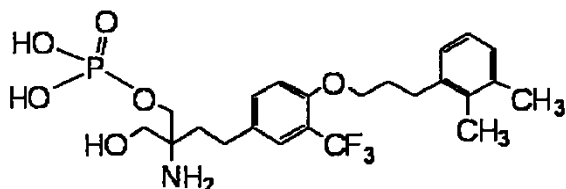
A una solución del compuesto 49-5 (350 mg) en N,N-dimetilformamida (7,5 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,39 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,21 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del aceite marrón obtenido en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (3,5 ml) se añadieron 1H-tetrazol (107 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,42 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,45 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (350 mg) en forma de un aceite amarillo.

10

15

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,39 (18H, d, J = 1,2 Hz), 1,69-1,82 (2H, m), 1,88-1,93 (2H, m), 1,90 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,46-2,53 (1H, m), 2,58 (1H, td, J = 11,2, 5,8 Hz), 2,76 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,75-3,82 (2H, m), 4,05-4,08 (3H, m), 4,12 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,95-6,98 (3H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,43-7,46 (2H, m).

(151-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(2,3-dimetilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 151-2)



25

El compuesto 151-1 (350 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (2 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol y éter dietílico para dar el producto objeto (215 mg) en forma de un polvo blanco.

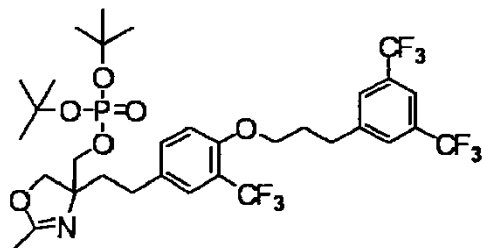
MS (ESI) m/z: 506 [M+H]

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,93-2,04 (4H, m), 2,22 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,66-2,72 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,70 (2H, s), 3,97-4,06 (4H, m), 6,95 (3H, brs), 7,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (1H, s).

30

Ejemplo 152**2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-(3-trifluorometil-4-{3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]propoxi}fenil)butanol**

(152-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-[2-(3-trifluorometil-4-{3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]propoxi}fenil)etil]-2-oxazolina (compuesto 152-1)



5

A una solución del compuesto 50-4 (500 mg) en N,N-dimetilformamida (8,8 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,45 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,24 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del aceite marrón obtenido en cloruro de metileno (5,8 ml) y acetonitrilo (4,0 ml) se añadieron 1H-tetrazol (123 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,49 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,53 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 h. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (490 mg) en forma de un aceite amarillo.

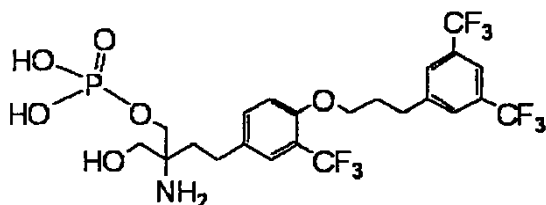
10

15

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,39 (18H, d, J = 1,2 Hz), 1,72-1,78 (2H, m), 1,90 (3H, s), 2,07-2,14 (2H, m), 2,46-2,53 (1H, m), 2,61 (1H, td, J = 11,6, 5,4 Hz), 2,95 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,75-3,82 (2H, m), 4,00-4,13 (4H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,42-7,45 (2H, m), 7,92 (3H, brs).

20

(152-2) Síntesis de 2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-(3-trifluorometil-4-{3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]propoxi}fenil)butanol (compuesto 152-2)



25

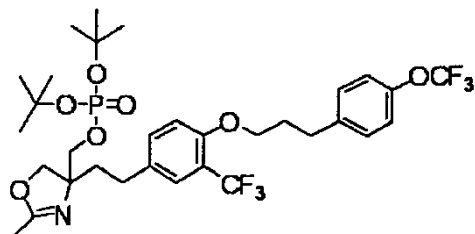
El compuesto 152-1 (490 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (2 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol y éter dietílico para dar el producto objeto (255 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 614 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,73-1,83 (2H, m), 2,07-2,15 (2H, s), 2,58-2,64 (2H, m), 2,94 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,52 (2H, brs), 3,80-3,86 (2H, m), 4,06 (2H, t, J = 5,4 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,46 (1H, s), 7,92 (3H, brs).

30

Ejemplo 153**2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol**

(153-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-(2-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-oxazolona (compuesto 153-1)

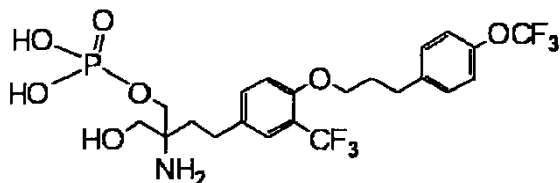


5 A una solución del compuesto 52-5 (510 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,530 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,186 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 5,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (510 mg).

10 A una solución del aceite marrón (510 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (137 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,586 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,588 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (590 mg) en forma de un aceite amarillo.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,49 (18H, s), 1,82-1,89 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,05-2,12 (2H, m), 2,52-2,70 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,88-3,92 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,44 (1H, d, J = 1,8 Hz).

(153-2) Síntesis de 2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol (compuesto 153-2)



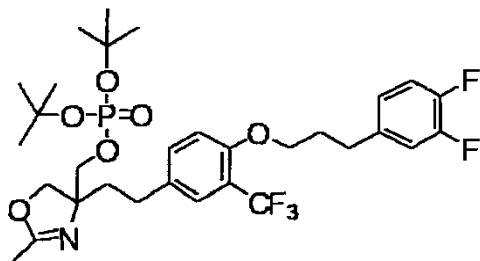
25 El compuesto 153-1 (590 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (400 mg) en forma de un sólido marrón pálido.

30 MS (ESI) m/z: 562 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,92-2,00 (2H, m), 2,09-2,16 (2H, m), 2,61-2,75 (2H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,70 (2H, brs), 3,94-4,08 (4H, m), 7,01-7,10 (1H, m), 7,17 (2H, brs), 7,29 (2H, brd, J = 7,3 Hz), 7,40-7,47 (1H, m), 7,48 (1H, brs).

Ejemplo 154**2-amino-4-{4-[3-(3,4-difluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(154-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(3,4-difluorofenil)propoxi]-3-trifluorometil}etil)-2-metil-2-oxazolina (compuesto 154-1)



5

A una solución del compuesto 53-4 (360 mg) en N,N-dimetilformamida (7,7 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,39 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,21 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del aceite marrón obtenido en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (3,75 ml) se añadieron 1H-tetrazol (110 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,43 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,46 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 1 h. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (190 mg) en forma de un aceite amarillo.

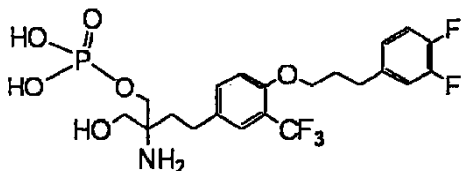
10

15

20

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,39 (18H, d, J = 1,2 Hz), 1,68-1,81 (2H, m), 1,90 (3H, s), 1,98-2,04 (2H, m), 2,45-2,54 (1H, m), 2,61 (1H, td, J = 12,3, 5,2 Hz), 2,73 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,74-3,82 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,07 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,11 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,01-7,04 (1H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,25-7,36 (2H, m), 7,42-7,45 (2H, m).

(154-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(3,4-difluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 154-2)



25

El compuesto 154-1 (190 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (2 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (100 mg) en forma de un polvo blanco.

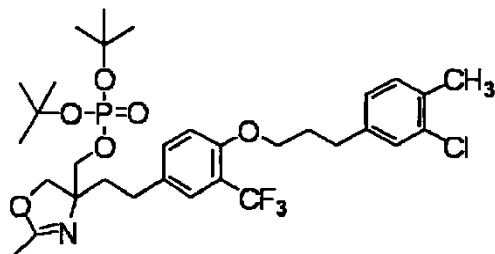
MS (ESI) m/z: 514 [M+H]

30

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,95-1,98 (2H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 2,65-2,72 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,71 (2H, s), 4,00-4,03 (4H, m), 6,97-7,00 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,06-7,17 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (1H, s).

Ejemplo 155**2-amino-4-{4-[3-(3-cloro-4-metilfenil)propoxil]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(155-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(3-cloro-4-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometil}etil)-2-metil-2-oxazolina (compuesto 155-1)



5

A una solución del compuesto 55-4 (350 mg) en N,N-dimetilformamida (7,2 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,37 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,20 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del aceite marrón obtenido en cloruro de metileno (5,8 ml) y acetonitrilo (4,5 ml) se añadieron 1H-tetrazol (120 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,48 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,52 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (352 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

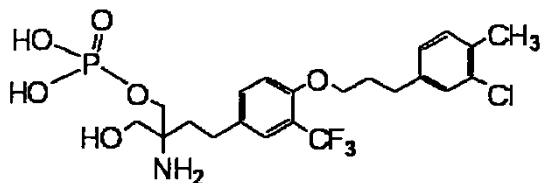
10

15

20

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,39 (18H, d, J = 1,1 Hz), 1,68-1,80 (2H, m), 1,90 (3H, s), 1,95-2,03 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,45-2,53 (1H, m), 2,61 (1H, td, J = 11,4, 5,2 Hz), 2,70 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,74-3,82 (2H, m), 4,00-4,12 (4H, m), 7,06 (1H, dd, J = 7,8, 1,1 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (1H, s), 7,25 (1H, d, 7,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,45 (1H, s).

(155-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(3-cloro-4-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 155-2)



25

El compuesto 155-1 (332 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (2 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (185 mg) en forma de un polvo blanco.

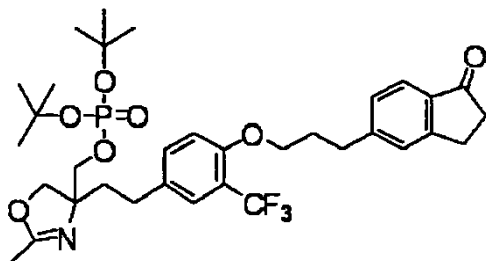
MS (ESI) m/z: 526 [M+H]

30

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,92-1,98 (2H, m), 2,02-2,09 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,65-2,72 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,70 (2H, s), 3,97-4,02 (4H, m), 7,01-7,03 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,18 (1H, s), 7,43 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,48 (1H, s).

Ejemplo 156**2-amino-4-{4-[3-(1-indanon-5-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(156-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(1-indanon-5-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolina (compuesto 156-1)



5

A una solución del compuesto 56-5 (360 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,397 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,140 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (320 mg).

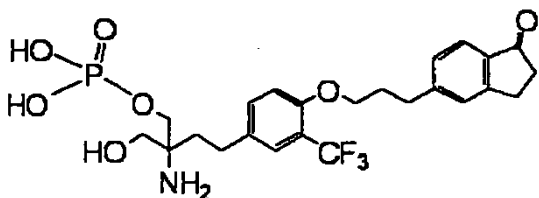
10 A una solución del aceite marrón (320 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (94 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,404 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,402 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (260 mg) en forma de un aceite amarillo.

15

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,49 (18H, s), 1,82-1,90 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,08-2,15 (2H, m), 2,53-2,65 (1H, m), 2,66-2,68 (3H, m), 2,93 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,10-3,13 (2H, m), 3,90-3,92 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,37-7,40 (2H, m), 7,44 (1H, brs), 7,62 (1H, d, J = 7,9 Hz).

20

(156-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(1-indanon-5-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 156-2)



25 El compuesto 156-1 (260 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (185 mg) en forma de un sólido blanco.

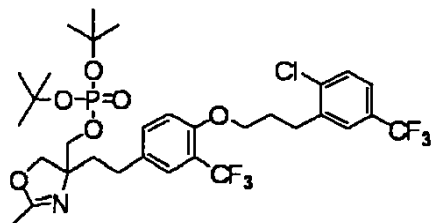
MS (ESI) m/z: 532 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,93-1,99 (2H, m), 2,12-2,17 (2H, m), 2,65-2,76 (4H, m), 2,94 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,10-3,17 (2H, m), 3,70 (2H, brs), 3,97-4,02 (2H, m), 4,05 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,40 (1H, brs), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,49 (1H, brs), 7,62 (1H, d, J = 7,9 Hz).

Ejemplo 157

2-amino-4-{4-[3-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol

(157-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolina (compuesto 157-1)

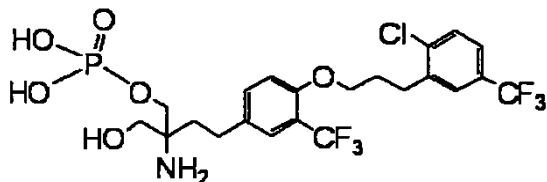


5 A una solución del compuesto 57-5 (490 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletamina (0,492 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,173 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 10 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (490 mg).

10 A una solución del aceite marrón (490 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (127 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,545 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,546 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (550 mg) en forma de un aceite amarillo.

20 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,49 (18H, s), 1,83-1,90 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,08-2,16 (2H, m), 2,53-2,71 (2H, m), 3,05 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,89-3,92 (2H, m), 4,06 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,56-7,59 (2H, m).

(157-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 157-2)



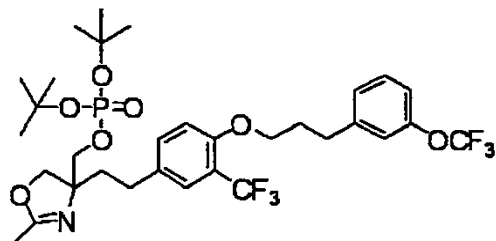
25 El compuesto 157-1 (550 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (177 mg) en forma de un sólido marrón pálido.

30 MS (ESI) m/z: 580 [M+H]

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,92-2,01 (2H, m), 2,07-2,17 (2H, m), 2,62-2,72 (2H, m), 3,05 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,96-4,02 (2H, m), 4,06 (2H, t, J = 5,7 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,49 (2H, brs), 7,56-7,59 (2H, m).

Ejemplo 158**2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol**

(158-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-(2-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxil-3-trifluorometilfenil]etil)-2-oxazolona (compuesto 158-1)

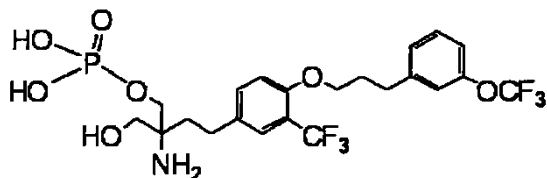


5 A una solución del compuesto 58-5 (460 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,479 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,168 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (450 mg).

10 A una solución del aceite marrón (450 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (125 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,533 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,534 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (510 mg) en forma de un aceite amarillo.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,82-1,89 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,05-2,13 (2H, m), 2,52-2,70 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,89-3,92 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,05-7,11 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,33-7,40 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 1,5 Hz).

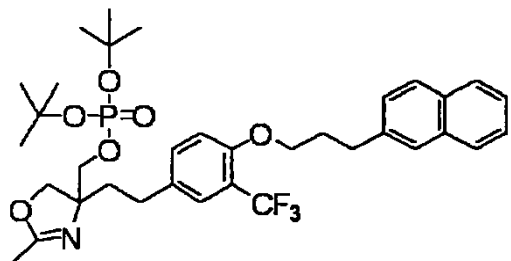
(158-2) Síntesis de 2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol (compuesto 158-2)



25 El compuesto 158-1 (510 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (333 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 562 [M+H]

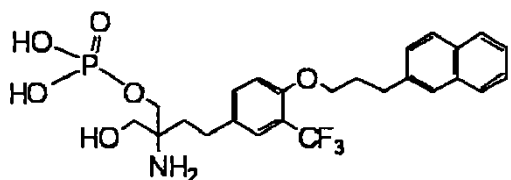
30 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,93-1,98 (2H, m), 2,06-2,13 (2H, m), 2,61-2,76 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,94-4,03 (4H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,05-7,11 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,5, 1,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 1,4 Hz).

Ejemplo 159**2-amino-4-{4-[3-(2-naftil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol****(159-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-(2-{4-[3-(2-naftil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-oxazolina (compuesto 159-1)**

5

A una solución del compuesto 59-4 (310 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,345 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,121 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h. Por otra parte, N,N-diisopropiletilamina (0,345 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,121 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (330 mg). A una solución del aceite marrón (330 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (90 mg) y dietilfosforamida de di-t-butilo (0,383 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,384 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (270 mg) en forma de un aceite amarillo.

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,82-1,89 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,16-2,22 (2H, m), 2,52-2,69 (2H, m), 2,99 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,89-3,92 (2H, m), 4,05 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,34-7,48 (5H, m), 7,63 (1H, s), 7,72-7,80 (3H, m).

(159-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(2-naftil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 159-2)

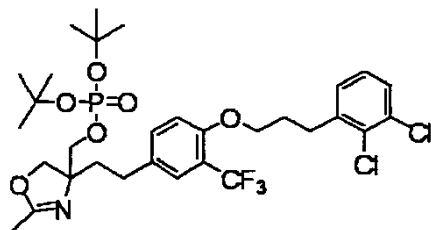
El compuesto 159-1 (270 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (180 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 528 [M+H]

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,93-1,99 (2H, m), 2,16-2,22 (2H, m), 2,62-2,72 (2H, m), 2,99 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,95-4,05 (2H, m), 4,05 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,34-7,45 (4H, m), 7,49 (1H, brs), 7,63 (1H, s), 7,72-7,80 (3H, m).

Ejemplo 160**2-amino-4-{4-[3-(2,3-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(160-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(2,3-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolona (compuesto 160-1)



5

A una solución del compuesto 60-5 (420 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,451 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,159 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h. Por otra parte, N,N-diisopropiletilamina (0,451 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,159 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (420 mg). A una solución del aceite marrón (420 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (118 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,503 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,504 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (330 mg) en forma de un aceite amarillo.

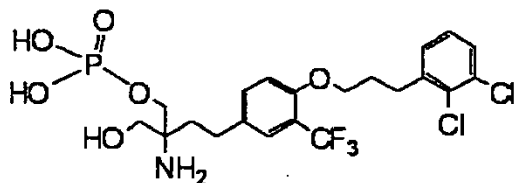
10

15

20

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,83-1,90 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,02-2,14 (2H, m), 2,53-2,71 (2H, m), 3,01 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,89-3,92 (2H, m), 4,06 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,16-7,23 (2H, m), 7,36-7,42 (2H, m), 7,44 (1H, brd, J = 1,4 Hz).

(160-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(2,3-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 160-2)



25

El compuesto 160-1 (330 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (240 mg) en forma de un sólido blanco.

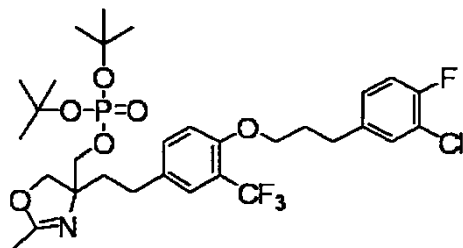
MS (ESI) m/z: 546 [M+H]

30

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,92-2,00 (2H, m), 2,05-2,16 (2H, m), 2,65-2,77 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,96-4,02 (2H, m), 4,07 (2H, t, J = 5,8 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,16-7,24 (2H, m), 7,38 (1H, dd, J = 7,5, 1,6 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,49 (1H, brs).

Ejemplo 161**2-amino-4-{4-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(161-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolona (compuesto 161-1)



5

A una solución del compuesto 61-5 (400 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,443 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,207 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 7 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (420 mg).

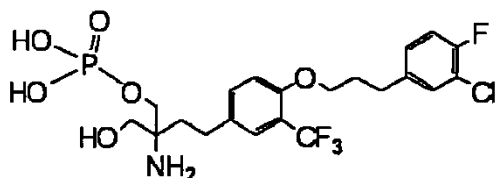
10 A una solución del aceite marrón (420 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (115 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,491 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,492 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (450 mg) en forma de un aceite amarillo.

15

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,82-1,89 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,02-2,10 (2H, m), 2,52-2,70 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,89-3,91 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,09-7,16 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J = 7,4, 1, 7 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,5, 1, 7 Hz), 7,44 (1H, brs).

20

(161-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 161-2)



25

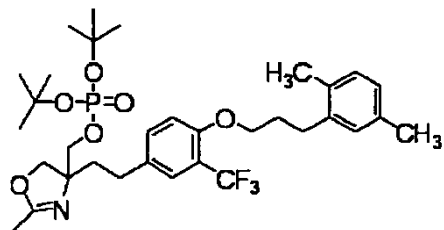
El compuesto 161-1 (450 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (270 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 530 [M+H]

30

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,93-1,99 (2H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,65-2,74 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,97-4,03 (4H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,11-7,15 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (1H, brs).

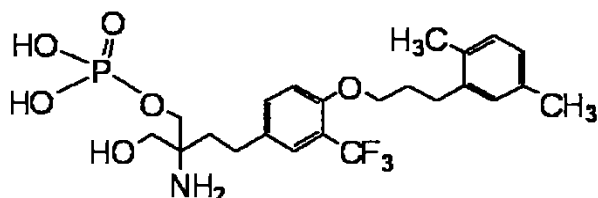
Ejemplo 162

2-amino-4-{4-[3-(2,5-dimetilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**(162-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-(2-{4-[3-(2,5-dimetilfenil)propoxi]-3-trifluorometil}etil)-2-oxazolina (compuesto 162-1)**

5 A una solución del compuesto 62-4 (330 mg) en N,N-dimetilformamida (7,0 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,36 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,20 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del aceite marrón obtenido en cloruro de metileno (4,75 ml) y acetonitrilo (3,5 ml) se añadieron 1H-tetrazol (100 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,43 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (290 mg) en forma de un aceite amarillo.

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ (ppm): 1,39 (18H, s), 1,73-1,82 (2H, m), 1,90 (3H, s), 1,90-1,95 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,46-2,43 (1H, m), 2,62 (1H, td, J = 11,5, 5,8 Hz), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,75-3,82 (2H, m), 4,06-4,12 (4H, m), 6,89 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,93 (1H, s), 7,01 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,43-7,46 (2H, m).

20 **(162-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(2,5-dimetilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 162-2)**



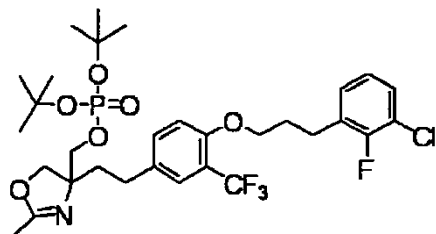
25 El compuesto 162-1 (290 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida, al residuo se añadieron metanol (2 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) y la mezcla se dejó reposar en un refrigerador. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (185 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 506 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,93-2,04 (4H, m), 2,22 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,66-2,72 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,70 (2H, s), 3,98 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,05 (2H, t, J = 5,7 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,92 (1H, s), 6,99 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (1H, s).

Ejemplo 163**2-amino-4-{4-[3-(3-cloro-2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

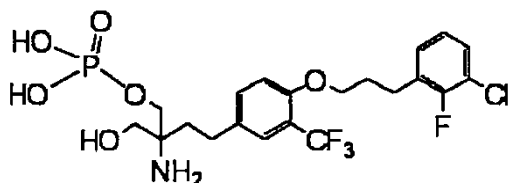
(163-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(3-cloro-2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometil}etil)-2-metil-2-oxazolona (compuesto 163-1)



5 A una solución del compuesto 63-4 (340 mg) en N,N-dimetilformamida (7,0 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,37 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,19 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del aceite marrón obtenido en
10 cloruro de metileno (4,5 ml) y acetonitrilo (3,5 ml) se añadieron 1H-tetrazol (93 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,37 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,40 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 1,5 h. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (260 mg) en forma de un aceite amarillo.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,39 (18H, s), 1,68-1,83 (2H, m), 1,90 (3H, s), 1,98-2,04 (2H, m), 2,46-2,53 (1H, m), 2,61 (1H, td, J = 11,2, 5,5 Hz), 2,82 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,74-3,82 (2H, m), 4,00-4,08 (3H, m), 4,11 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,12-7,18 (2H, m), 7,25 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,41-7,45 (3H, m).

20 **(163-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(3-cloro-2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 163-2)**



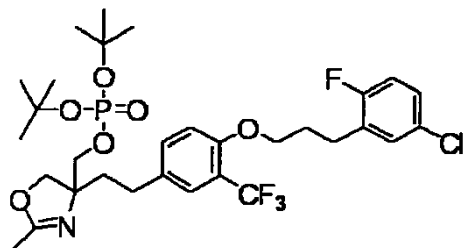
25 El compuesto 163-1 (260 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (2 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (145 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 530 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,93-1,99 (2H, m), 2,06-2,13 (2H, m), 2,65-2,72 (2H, m), 2,90 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,99 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,05 (2H, t, J = 5,7 Hz), 7,06 (2H, dd, J = 7,7, 5,6 Hz), 7,17 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 7,9, 1,4z), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,48 (1H, s).

Ejemplo 164**2-amino-4-{4-[3-(5-cloro-2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(164-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(5-cloro-2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometil}etil)-2-metil-2-oxazolina (compuesto 164-1)



5

A una solución del compuesto 64-4 (360 mg) en N,N-dimetilformamida (7,5 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,38 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,20 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del aceite marrón obtenido en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (3,75 ml) se añadieron 1H-tetrazol (105 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,42 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,45 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 1 h. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (234 mg) en forma de un aceite amarillo.

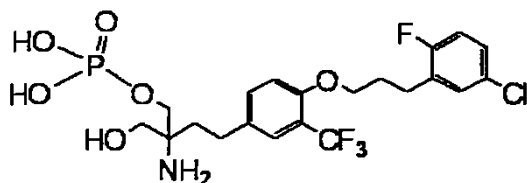
10

15

20

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,39 (18H, d, J = 1,2 Hz), 1,68-1,82 (2H, m), 1,90 (3H, s), 1,97-2,04 (2H, m), 2,45-2,53 (1H, m), 2,61 (1H, td, J = 11,7, 5,2 Hz), 2,77 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,74-3,82 (2H, m), 4,05-4,08 (3H, m), 4,11 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,21 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,32 (1H, ddd, J = 8,6, 4,4, 2,8 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 6,5, 2,7 Hz), 7,43-7,45 (1H, m), 7,45 (1H, s).

(164-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(5-cloro-2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 164-2)



25

El compuesto 164-1 (234 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (2 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (154 mg) en forma de un polvo blanco.

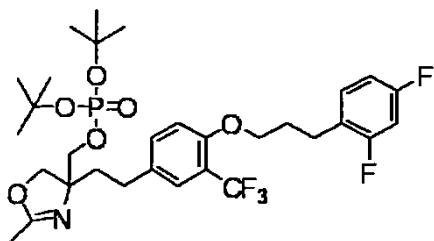
MS (ESI) m/z: 530 [M+H]

30

$^1\text{H-RMN}$ (CD $_3$ OD) δ (ppm): 1,93-1,98 (2H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 2,67-2,72 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,70 (2H, s), 3,94-4,01 (2H, m), 4,05 (2H, t, J = 5,8 Hz), 7,02-7,07 (2H, m), 7,18-7,24 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (1H, d, J = 1,5 Hz).

Ejemplo 165**2-amino-4-{4-[3-(2,4-difluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(165-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(2,4-difluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolona (compuesto 165-1)



5

A una solución del compuesto 65-5 (370 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,424 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,200 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (380 mg).

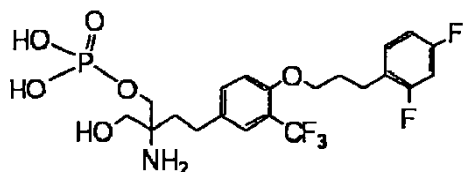
10 A una solución del aceite marrón (380 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (111 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,473 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,474 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (430 mg) en forma de un aceite amarillo.

15

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,82-1,89 (2H, m), 2,02 (3H, s), 2,03-2,10 (2H, m), 2,52-2,70 (2H, m), 2,84 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,90-3,92 (2H, m), 4,03 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,33 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,83-6,91 (2H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,20-7,26 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,43 (1H, brd, J = 1,6 Hz).

20

(165-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(2,4-difluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 165-2)



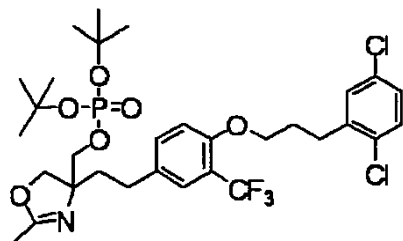
25 El compuesto 165-1 (430 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (290 mg) en forma de un sólido marrón pálido.

MS (ESI) m/z: 514 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,92-1,99 (2H, m), 2,00-2,11 (2H, m), 2,65-2,74 (2H, m), 2,84 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,94-4,06 (4H, m), 6,83-6,91 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,20-7,25 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,48 (1H, brs).

Ejemplo 166**2-amino-4-{4-[3-(2,5-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(166-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(2,5-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolona (compuesto 166-1)

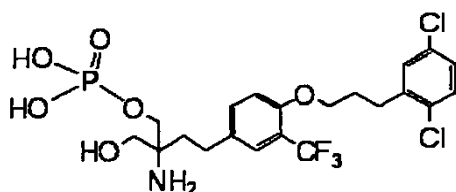


5 A una solución del compuesto 66-5 (380 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletamina (0,407 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,192 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (380 mg).

10 A una solución del aceite marrón (380 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (106 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,455 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,456 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (410 mg) en forma de un aceite amarillo.

15 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,82-1,89 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,05-2,12 (2H, m), 2,52-2,70 (2H, m), 2,94 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,89-3,92 (2H, m), 4,06 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,5, 2,5 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,44 (1H, brd, J = 1,4 Hz).

(166-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(2,5-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 166-2)



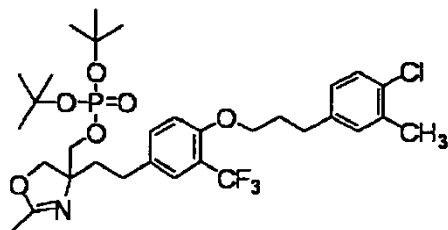
25 El compuesto 166-1 (410 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (287 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 546 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,94-1,99 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,66-2,74 (2H, m), 2,95 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,96-4,08 (4H, m), 7,07 (1H, brd, J = 7,4 Hz), 7,18-7,22 (1H, m), 7,29 (1H, brs), 7,35 (1H, brd, J = 8,5 Hz), 7,45 (1H, brd, J = 8,5 Hz), 7,49 (1H, brs).

Ejemplo 167**2-amino-4-{4-[3-(4-cloro-3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

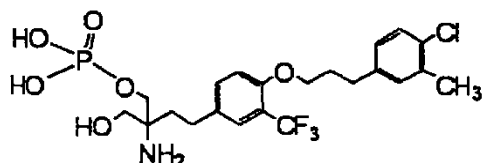
(167-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(4-cloro-3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometil}etil)-2-metil-2-oxazolina (compuesto 167-1)



5 A una solución del compuesto 67-4 (320 mg) en N,N-dimetilformamida (6,6 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,34 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,18 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del aceite marrón obtenido en cloruro de metileno (4,5 ml) y acetonitrilo (3,75 ml) se añadieron 1H-tetrazol (93 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,37 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,40 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 2 h. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (259 mg) en forma de un aceite amarillo.

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,39 (18H, d, J = 1,3 Hz), 1,71-1,78 (2H, m), 1,90 (3H, s), 1,96-2,02 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,46-2,53 (1H, m), 2,61 (1H, td, J = 11,7, 5,4 Hz), 2,70 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,74-3,82 (2H, m), 4,00-4,04 (2H, m), 4,07 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,11 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,5, 1,8z), 7,12 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,18 (1H, s), 7,30 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,45 (1H, s).

(167-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(4-cloro-3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 167-2)



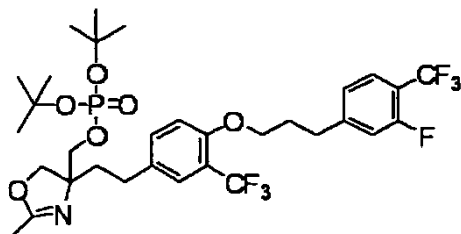
25 El compuesto 167-1 (259 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (2 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (178 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 526 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,95 (2H, ddd, J = 11,2, 9,7, 3,5 Hz), 2,03-2,09 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,65-2,72 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,70 (2H, s), 3,94-4,02 (4H, m), 6,99 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,11 (1H, s), 7,22 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,48 (1H, s).

Ejemplo 168**2-amino-4-{4-[3-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

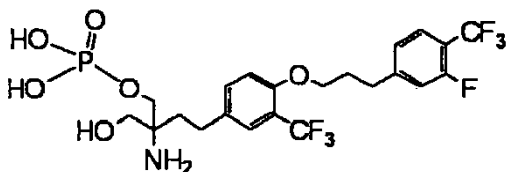
(168-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometil}etil)-2-metil-2-oxazolina (compuesto 168-1)



5
 A una solución del compuesto 68-4 (340 mg) en N,N-dimetilformamida (6,6 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,33 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,18 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del aceite marrón obtenido en cloruro de metileno (4,4 ml) y acetonitrilo (3,75 ml) se añadieron 1H-tetrazol (92 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,36 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,39 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 1 h. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (200 mg) en forma de un aceite amarillo.

10
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,39 (18H, s), 1,71-1,82 (2H, m), 1,90 (3H, s), 2,03-2,10 (2H, m), 2,45-2,53 (1H, m), 2,61 (1H, td, J = 11,3, 5,8 Hz), 2,85 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,74-3,82 (2H, m), 4,00-4,07 (3H, m), 4,09 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 12,1 Hz), 7,43-7,45 (2H, m), 7,69 (1H, t, J = 7,9 Hz).

(168-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)propoxil]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 168-2)



25 El compuesto 168-1 (200 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (2 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (130 mg) en forma de un polvo blanco.

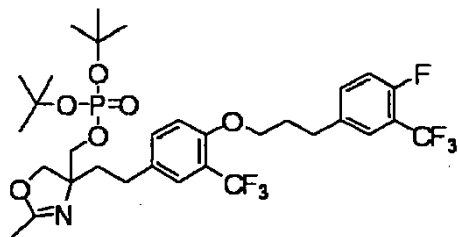
MS (ESI) m/z: 564 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,92-1,98 (2H, m), 2,10-2,18 (2H, m), 2,65-2,72 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,70 (2H, s), 3,93-4,01 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,16-7,19 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (1H, s), 7,58 (1H, t, J = 8,3 Hz).

Ejemplo 169

2-amino-4-{4-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol

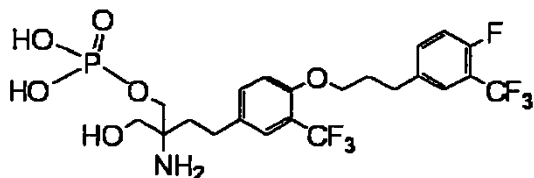
(169-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(4-fluoro-3-trifluorofenil)propoxi]-3-trifluorometil}etil)-2-metil-2-oxazolina (compuesto 169-1)



5
 10
 15
 A una solución del compuesto 69-4 (350 mg) en N,N-dimetilformamida (6,7 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,34 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,18 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del aceite marrón obtenido en cloruro de metileno (4,5 ml) y acetonitrilo (3,75 ml) se añadieron 1H-tetrazol (95 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,38 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,40 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 1 h. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (200 mg) en forma de un aceite amarillo.

20
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,39 (18H, d, J = 1,2 Hz), 1,69-1,78 (2H, m), 1,90 (3H, s), 2,00-2,07 (2H, m), 2,45-2,53 (1H, m), 2,61 (1H, td, J = 11,4, 6,0 Hz), 2,81 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,74-3,82 (2H, m), 4,00-4,04 (2H, m), 4,07 (1H, d, J = 9,3 Hz), 4,11 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,40-7,45 (3H, m), 7,56-7,59 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 6,0 Hz).

(169-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 169-2)



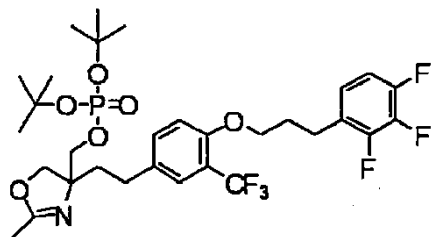
25
 El compuesto 169-1 (200 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (2 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol para dar el producto objeto (99 mg) en forma de un polvo blanco.

MS ESI) m/z: 564 [M+H]

30
¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,93-1,98 (2H, m), 2,07-2,13 (2H, m), 2,65-2,72 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,70 (2H, s), 3,94-4,00 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 5,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48-7,51 (3H, m).

Ejemplo 170**2-amino-4-{4-[3-(2,3,4-trifluorofenil)propoxi-3-trifluorometil]fenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(170-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(2,3,4-trifluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolona (compuesto 170-1)

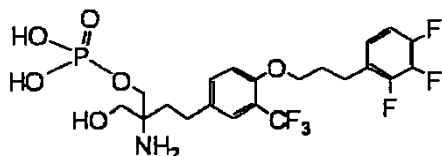


5 A una solución del compuesto 70-5 (400 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,443 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,207 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (390 mg).

10 A una solución del aceite marrón (390 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (11 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,491 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,492 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (400 mg) en forma de un aceite amarillo.

15 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,82-1,89 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,04-2,11 (2H, m), 2,52-2,70 (2H, m), 2,88 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,89-3,91 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,99-7,05 (3H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,44 (1H, d, J = 1,9 Hz).

(170-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(2,3,4-trifluorofenil)propoxi-3-trifluorometil]fenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 170-2)



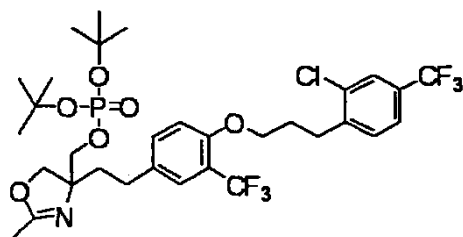
25 El compuesto 170-1 (400 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), acetato de etilo (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (60 mg) en forma de un sólido marrón pálido.

MS (ESI) m/z: 532 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,94-1,99 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 2,66-2,74 (2H, m), 2,88 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,96-4,00 (2H, m), 4,05 (2H, t, J = 5,7 Hz), 7,00-7,07 (3H, m), 7,44 (1H, brd, J = 8,7 Hz), 7,48 (1H, brs).

Ejemplo 171**2-amino-4-{4-[3-(2-cloro-4-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(171-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(2-cloro-4-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolona (compuesto 171-1)



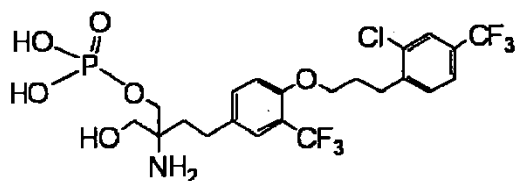
35

A una solución del compuesto 71-5 (430 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,432 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,203 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (460 mg).

5 A una solución del aceite marrón (460 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (112 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,479 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidróperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,480 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (450 mg) en forma de un aceite amarillo.

15 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,82-1,89 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,08-2,17 (2H, m), 2,53-2,70 (2H, m), 3,05 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,89-3,92 (2H, m), 4,08 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,44 (1H, s), 7,47-7,54 (2H, m), 7,68 (1H, brs).

(171-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(2-cloro-4-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 171-2)



20 El compuesto 171-1 (450 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (353 mg) en forma de un sólido blanco.

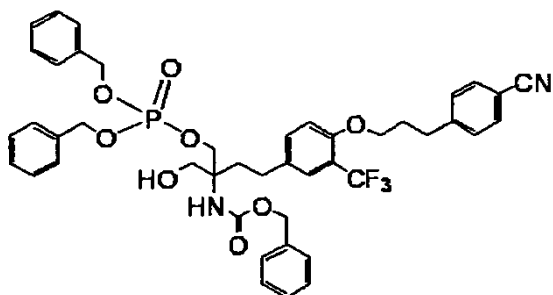
MS (ESI) m/z: 580 [M+H]

25 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,94-1,99 (2H, m), 2,09-2,17 (2H, m), 2,65-2,74 (2H, m), 3,05 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,71 (2H, brs), 3,97-4,02 (2H, m), 4,09 (2H, t, J = 5,8 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,43-7,55 (4H, m), 7,68 (1H, brs).

Ejemplo 172

2-amino-4-{4-[3-(4-cianofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol

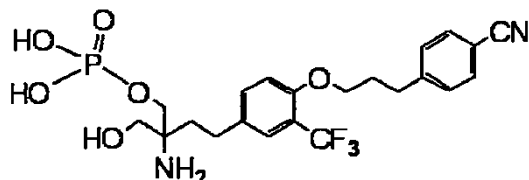
(172-1) Síntesis de éster bencilico del ácido 1-(dibencil)fosforiloximetil-[3-14-[3-(4-cianofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil]-1-(hidroximetil)propil]carbámico (compuesto 172-1)



30 El compuesto 72-5 (310 mg), acetato de etilo (10 ml), solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (10 ml) y cloruro de benciloxycarbonilo (0,125 ml) se agitaron en un estado no uniforme a temperatura ambiente durante 15 h. La capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa separada de acetato de etilo y la capa de acetato de etilo obtenida por extracción se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un compuesto amino-prottegido en forma de un aceite incoloro (380 mg). El aceite incoloro (380 mg), éster tetrabencilico del ácido pirofosfórico (740 mg), óxido de plata (315 mg) y yoduro de tetra-n-hexilamonio (655 mg) se añadieron a un disolvente mixto de tolueno (4 ml), cloruro de metileno (4 ml) y perfluorohexano (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El material insoluble se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC para dar el producto objeto (230 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,75-1,87 (1H, m), 1,89-2,00 (1H, m), 2,09-2,13 (2H, m), 2,49-2,57 (2H, m), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,59 (1H, d, J = 10,7 Hz), 3,69 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,01 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,15-4,21 (1H, m), 4,25-4,32 (1H, m), 4,99-5,03 (6H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,24-7,41 (19H, m), 7,63 (2H, d, J = 8,0 Hz).

(172-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(4-cianofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 172-2)



El compuesto 172-1 (230 mg) se disolvió en acetonitrilo (4 ml), yoduro de trimetilsililo (0,200 ml) se añadió y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, alcohol isopropílico (5 ml) se añadió y el sólido resultante se recolectó por filtración. El sólido se lavó con alcohol isopropílico y metanol para dar el producto objeto (57 mg) en forma de un polvo amarillo pálido.

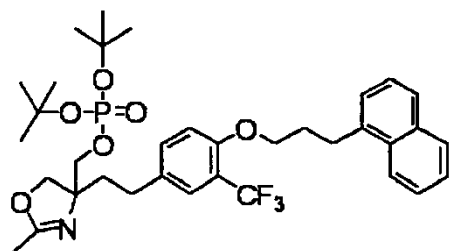
MS (ESI) m/z: 503 [M+H]

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,92-2,01 (2H, m), 2,09-2,16 (2H, m), 2,61-2,75 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,97-4,05 (4H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,38-7,46 (3H, m), 7,48 (1H, brs), 7,61-7,65 (2H, m).

Ejemplo 173

2-amino-4-{4-[3-(1-naftil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol

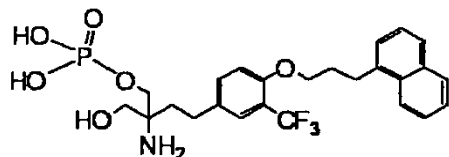
(173-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-(2-{4-[3-(1-naftil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-oxazolina (compuesto 173-1)



A una solución del compuesto 73-4 (360 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,401 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,187 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (390 mg). A una solución del aceite marrón (390 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (104 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,443 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidróperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,444 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (430 mg) en forma de un aceite amarillo.

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,82-1,89 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,16-2,22 (2H, m), 2,52-2,69 (2H, m), 3,28-3,40 (2H, m), 3,89-3,92 (2H, m), 4,09 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,19 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,33 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,34-7,40 (3H, m), 7,41-7,47 (3H, m), 7,71 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,82-7,86 (1H, m), 8,12-8,15 (1H, m).

(173-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(1-naftil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 173-2)



El compuesto 173-1 (430 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (305 mg) en forma de un sólido blanco.

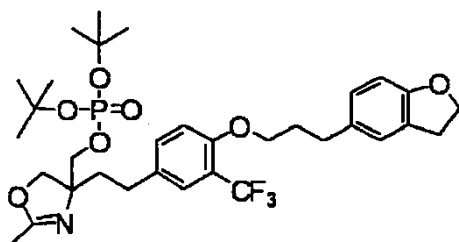
5 MS (ESI) m/z: 528 [M+H]

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,93-2,00 (2H, m), 2,16-2,22 (2H, m), 2,62-2,78 (2H, m), 3,30-3,35 (2H, m), 3,71 (2H, brs), 3,97-4,05 (2H, m), 4,10 (2H, t, J = 5,6 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,32-7,39 (2H, m), 7,42-7,47 (3H, m), 7,51 (1H, brs), 7,71 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,83-7,86 (1H, m), 8,12-8,15 (1H, m).

Ejemplo 174

10 **2-amino-4-{4-[3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

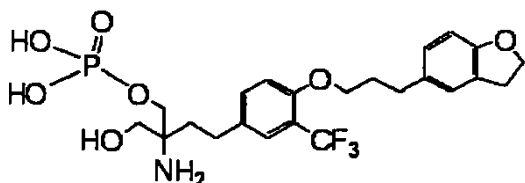
(174-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolona (compuesto 174-1)



15 A una solución del compuesto 76-4 (370 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,420 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,197 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (370 mg).
 20 A una solución del aceite marrón (370 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (109 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,467 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,468 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (450 mg) en forma de un aceite amarillo.

25 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,82-1,90 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,02-2,10 (2H, m), 2,52-2,70 (2H, m), 2,73 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,13 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,89-3,91 (2H, m), 3,99 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,48 (2H, t, J = 8,6 Hz), 6,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,03 (1H, brs), 7,37 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,43 (1H, brs).

30 **(174-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 174-2)**



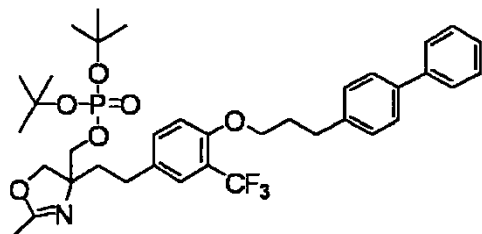
35 El compuesto 174-1 (450 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (315 mg) en forma de un sólido marrón pálido.

MS (ESI) m/z: 520 [M+H]

40 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,93-2,07 (4H, m), 2,65-2,76 (4H, m), 3,14 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,97-4,04 (4H, m), 4,48 (2H, t, J = 8,6 Hz), 6,60 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, brs).

Ejemplo 175**2-amino-4-{4-[3-(bifenil-4-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(175-1) Síntesis de 4-(2-{4-[3-(bifenil-4-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-2-oxazolina (compuesto 175-1)

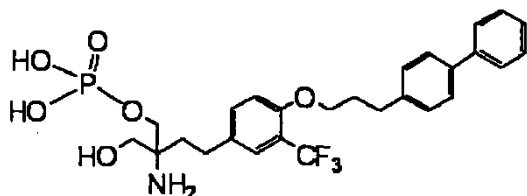


5 A una solución del compuesto 77-5 (400 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,422 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,197 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (430 mg).

10 A una solución del aceite marrón (430 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (110 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,467 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,468 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (490 mg) en forma de un aceite amarillo.

20 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,82-1,89 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,08-2,19 (2H, m), 2,52-2,70 (2H, m), 2,86 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,89-3,92 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,33 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,26-7,31 (3H, m), 7,37-7,44 (4H, m), 7,52 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,58 (2H, d, J = 7,4 Hz).

(175-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(bifenil-4-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 175-2)



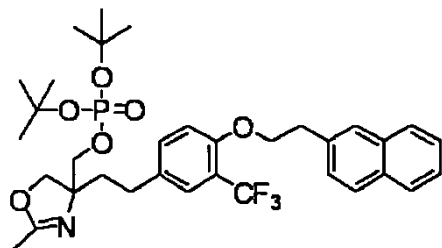
25 El compuesto 175-1 (490 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (365 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 554 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,93-2,00 (2H, m), 2,10-2,19 (2H, m), 2,61-2,72 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,71 (2H, brs), 3,97-4,01 (2H, m), 4,05 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,26-7,32 (3H, m), 7,38-7,45 (3H, m), 7,48-7,55 (3H, m), 7,58 (2H, d, J = 7,6 Hz).

Ejemplo 176**2-amino-4-{4-[2-(2-naftil)etoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(176-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-(2-{4-[2-(2-naftil)etoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-oxazolina (compuesto 176-1)



5

A una solución del compuesto 78-1 (560 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,643 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,301 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (580 mg).

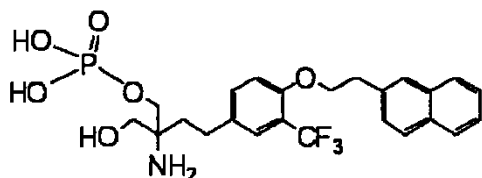
10 A una solución del aceite marrón (580 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (168 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,712 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,714 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (700 mg) en forma de un aceite amarillo.

15

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,45 (9H, s), 1,46 (9H, s), 1,81-1,88 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,52-2,69 (2H, m), 3,25 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,87 (2H, d, J = 4,8 Hz), 4,16 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,29-4,35 (3H, m), 7,08 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,35-7,48 (5H, m), 7,77-7,82 (4H, m).

20

(176-2) Síntesis de 2-amino-4-14-[2-(2-naftil)etoxi]-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 176-2)



25 El compuesto 176-1 (700 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (420 mg) en forma de un sólido marrón pálido.

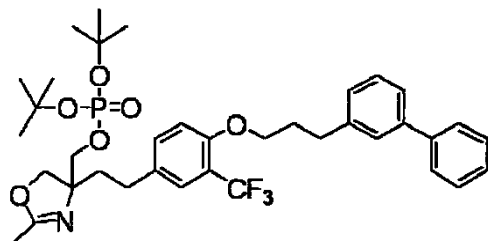
MS (ESI) m/z: 514 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,89-1,98 (2H, m), 2,60-2,72 (2H, m), 3,25 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,69 (2H, brs), 3,95-4,02 (2H, m), 4,33 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,40-7,48 (5H, m), 7,78-7,81 (4H, m).

Ejemplo 177

2-amino-4-{4-[3-(bifenil-3-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol

(177-1) Síntesis de 4-(2-{4-[3-(bifenil-3-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-2-oxazolina (compuesto 177-1)

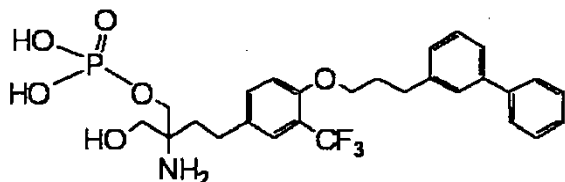


5 A una solución del compuesto 79-6 (420 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisobpropiletamina (0,443 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,207 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (440 mg).

10 A una solución del aceite marrón (440 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (115 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,491 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,492 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (480 mg) en forma de un aceite amarillo.

15 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,82-1,89 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,10-2,19 (2H, m), 2,52-2,70 (2H, m), 2,90 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,89-3,92 (2H, m), 4,03 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,33 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,27-7,42 (7H, m), 7,45 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,49-7,52 (2H, m).

(177-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(bifenil-3-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 177-2)



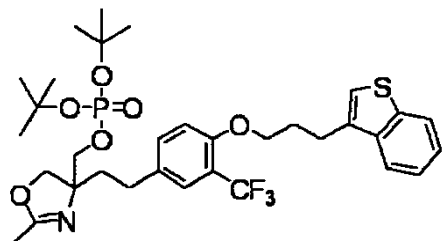
25 El compuesto 177-1 (480 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (345 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 554 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,93-2,00 (2H, m), 2,10-2,19 (2H, m), 2,61-2,72 (2H, m), 2,90 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,71 (2H, brs), 3,97-4,01 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,19 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,28-7,43 (7H, m), 7,48-7,52 (3H, m).

Ejemplo 178**2-amino-4-{4-[3-(benzotiofen-3-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(178-1) Síntesis de 4-(2-{4-[3-(benzotiofen-3-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-2-oxazolina (compuesto 178-1)

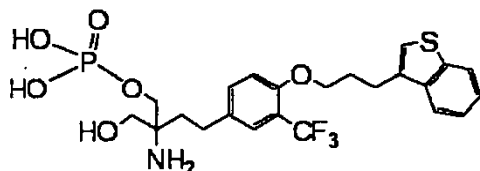


5 A una solución del compuesto 80-6 (390 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,429 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,202 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (400 mg).

10 A una solución del aceite marrón (400 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (112 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,479 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,480 ml) se añadió y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 15 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (460 mg) en forma de un aceite amarillo.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,83-1,89 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,17-2,24 (2H, m), 2,53-2,70 (2H, m), 3,09 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,89-3,92 (2H, m), 4,10 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,33 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (1H, brs), 7,30-7,40 (3H, m), 7,45 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,79-7,81 (1H, m), 7,84-7,86 (1H, m).

(178-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(benzotiofen-3-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 178-2)



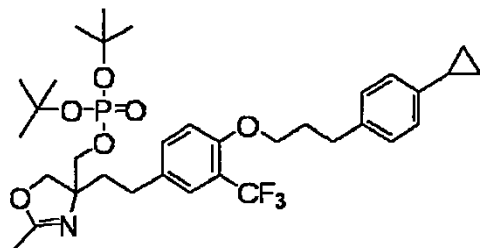
25 El compuesto 178-1 (460 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (335 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 534 [M+H]

30 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,93-2,00 (2H, m), 2,16-2,25 (2H, m), 2,62-2,78 (2H, m), 3,09 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,71 (2H, brs), 3,97-4,05 (2H, m), 4,10 (2H, t, J = 5,8 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (1H, brs), 7,31-7,38 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,49 (1H, brs), 7,79-7,81 (1H, m), 7,84-7,86 (1H, m).

Ejemplo 179**2-amino-4-{4-[3-(4-ciclopropilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(179-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(4-ciclopropilfenil)propoxi]-3-trifluorometil}etil)-2-metil-2-oxazolina (compuesto 179-1)



5

A una solución del compuesto 81-2 (220 mg) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,26 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,14 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del aceite marrón obtenido en cloruro de metileno (3,5 ml) y acetonitrilo (2,75 ml) se añadieron 1H-tetrazol (70 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,28 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción luego se añadieron 1H-tetrazol (35 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,14 ml) y acetonitrilo (1 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,30 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 1 h. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (75 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

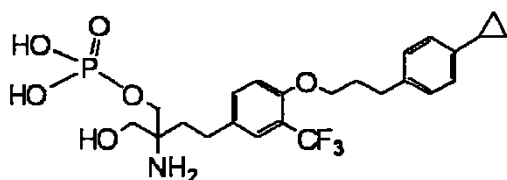
10

15

20

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0,60 (2H, ddd, J = 6,2, 4,9, 4,6 Hz), 0,89 (2H, ddd, J = 8,5, 6,2, 4,4 Hz), 1,39 (18H, s), 1,68-1,80 (2H, m), 1,82-1,87 (1H, m), 1,90 (3H, s), 1,93-2,00 (2H, m), 2,45-2,52 (1H, m), 2,57-2,63 (1H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,74-3,82 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,07 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,11 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,45 (1H, s).

(179-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(4-ciclopropilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 179-2)



25

El compuesto 179-1 (75 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (2 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (45 mg) en forma de un polvo blanco.

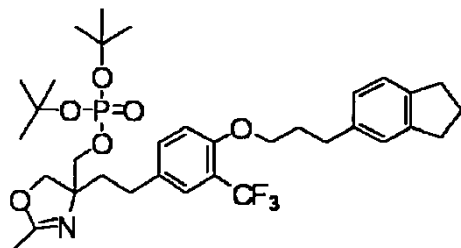
30

MS (ESI) m/z: 518 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 0,61 (2H, ddd, J = 6,2, 5,2, 4,3 Hz), 0,90 (2H, ddd, J = 8,4, 6,2, 4,2 Hz), 1,81-1,87 (1H, m), 1,94-1,98 (2H, m), 2,01-2,08 (2H, m), 2,65-2,72 (2H, m), 2,76 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,70 (2H, s), 3,97-4,03 (4H, m), 6,96 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,00-7,07 (1H, m), 7,05 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,47 (1H, s).

Ejemplo 180**2-amino-4-{4-[3-(indan-5-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(180-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(indan-5-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolina (compuesto 180-1)



5

A una solución del compuesto 82-3 (390 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,443 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,207 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (410 mg).

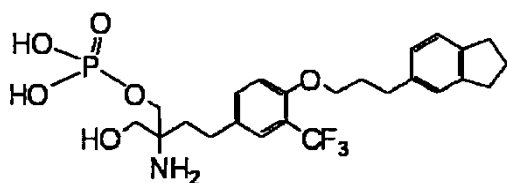
10 A una solución del aceite marrón (410 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (115 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,491 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,492 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (480 mg) en forma de un aceite amarillo.

15

20

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,82-1,90 (2H, m), 2,02 (3H, s), 2,02-2,10 (4H, m), 2,52-2,70 (2H, m), 2,76 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,83 (4H, t, J = 7,4 Hz), 3,89-3,91 (2H, m), 3,99 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,92 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,03 (1H, brs), 7,08 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,43 (1H, brs).

(180-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(indan-5-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 180-2)



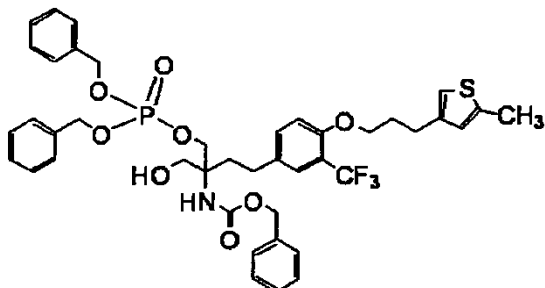
25 El compuesto 180-1 (480 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (310 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 518 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,93-2,00 (2H, m), 2,01-2,09 (4H, m), 2,60-2,72 (2H, m), 2,76 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,84 (4H, t, J = 7,4 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,97-4,03 (4H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,00-7,04 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, brs).

Ejemplo 181**2-amino-4-{4-[3-(2-metil-4-tienil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(181-1) Síntesis de éster bencílico del ácido (1-(dibencil)fosforiloximetil-1-hidroximetil-3-{4-[3-(2-metil-4-tienil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}propil)carbámico (compuesto 181-1)



5

El compuesto 83-5 (220 mg), acetato de etilo (10 ml), solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (10 ml) y cloruro de benciloxicarbonilo (0,090 ml) se agitaron en un estado no uniforme a temperatura ambiente durante 15 h. La capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa separada de acetato de etilo y la capa de acetato de etilo obtenida por extracción se combinaron, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un compuesto amino-protegido en forma de un aceite incoloro (250 mg). El aceite incoloro (250 mg), éster tetrabencílico del ácido pirofosfórico (495 mg), óxido de plata (210 mg) y yoduro de tetra-n-hexilamonio (438 mg) se añadieron a un disolvente mixto de tolueno (4 ml), cloruro de metileno (4 ml) y perfluorohexano (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El material insoluble se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC para dar el producto objeto (200 mg) en forma de un aceite incoloro.

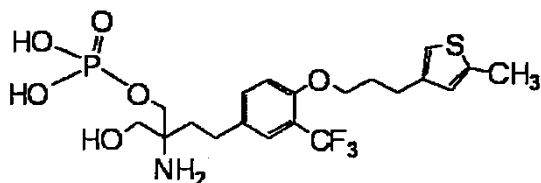
10

15

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,75-1,87 (1H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,49-2,58 (2H, m), 2,73 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,59 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,69 (1H, d, J = 11,1 Hz), 4,00 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,15-4,21 (1H, m), 4,25-4,32 (1H, m), 4,99-5,03 (6H, m), 6,62 (1H, s), 6,71 (1H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,24-7,38 (17H, m).

20

(181-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(2-metil-4-tienil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 181-2)



25

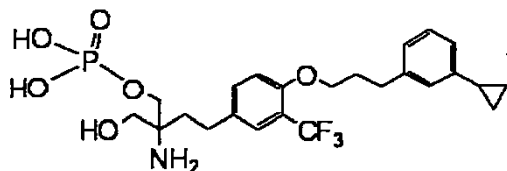
El compuesto 181-1 (200 mg) se disolvió en acetonitrilo (4 ml), yoduro de trimetilsililo (0,175 ml) se añadió y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, alcohol isopropílico (5 ml) se añadió y el sólido resultante se recolectó por filtración. El sólido se lavó con metanol para dar el producto objeto (15 mg) en forma de un polvo amarillo pálido.

MS (ESI) m/z: 498 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,93-1,99 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,62-2,75 (4H, m), 3,70 (2H, brs), 3,97-4,03 (4H, m), 6,62 (1H, s), 6,71 (1H, s), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,46 (1H, brs).

Ejemplo 182**2-amino-4-{4-[3-(3-ciclopropilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(182-1) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(3-ciclopropilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 182-1)



30

A una solución del compuesto 85-2 (100 mg) en N,N-dimetilformamida (2,1 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,11 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,06 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del aceite marrón obtenido en cloruro de metileno (1,5 ml) y acetonitrilo (1,0 ml) se añadieron 1H-tetrazol (30 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,12 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidrógeno-peróxido de t-butilo (5-6 M, 0,12 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 1,5 h. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(3-ciclopropilfenil)propoxi]-3-trifluorometil}etil)-2-metil-2-oxazolina en forma de un aceite amarillo. El aceite amarillo obtenido (95 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (2 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (60 mg) en forma de un polvo blanco.

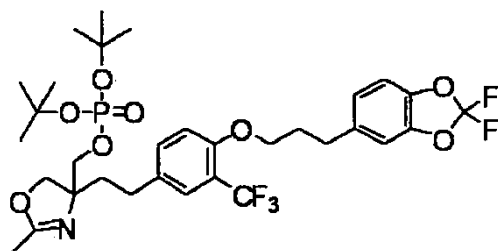
MS (ESI) m/z: 518 [M+H]

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 0,55 (2H, ddd, J = 6,2, 4,8, 4,2 Hz), 0,88 (2H, ddd, J = 8,4, 6,0, 3,9 Hz), 1,80-1,84 (1H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 2,01-2,08 (2H, m), 2,65-2,72 (2H, m), 2,76 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,96-4,00 (4H, m), 6,86-6,88 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,11 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (1H, s).

Ejemplo 183

2-amino-4-14-[3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)butanol

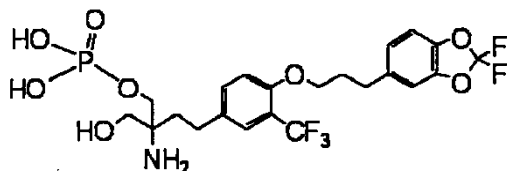
(183-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)propoxi]-3-trifluorometil}etil)-2-metil-2-oxazolina (compuesto 183-1)



A una solución del compuesto 87-5 (400 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,420 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,197 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (440 mg). A una solución del aceite marrón (440 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (109 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,467 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidrógeno-peróxido de t-butilo (5-6 M, 0,468 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (560 mg) en forma de un aceite amarillo.

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,82-1,89 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,03-2,12 (2H, m), 2,52-2,70 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,89-3,91 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,96-7,08 (4H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,44 (1H, brs).

(183-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 183-2)



El compuesto 183-1 (560 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (350 mg) en forma de un sólido marrón pálido.

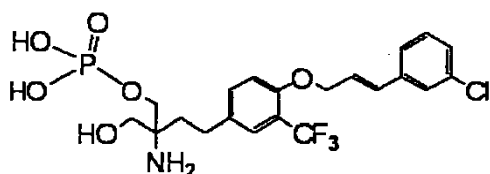
MS (ESI) m/z: 558 [M+H]

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,93-1,99 (2H, m), 2,00-2,09 (2H, m), 2,65-2,80 (2H, m), 2,85 (2H, brs), 3,71 (2H, brs), 3,92-4,10 (4H, m), 6,90-7,12 (4H, m), 7,39-7,50 (2H, m).

Ejemplo 184

10 2-amino-4-{4-[3-(3-clorofenil)aliloxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol

(184-1) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(3-clorofenil)aliloxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 184-1)



A una solución del compuesto 89-2 (200 mg) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,22 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,12 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del aceite marrón obtenido en cloruro de metileno (2,8 ml) y acetonitrilo (2,25 ml) se añadieron 1H-tetrazol (60 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,24 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,26 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(3-clorofenil)aliloxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-metil-2-oxazolina en forma de un aceite amarillo. El aceite amarillo obtenido se disolvió en etanol (15 ml), ácido clorhídrico concentrado (3 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (2 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol y éter dietílico para dar el producto objeto (105 mg) en forma de un polvo blanco.

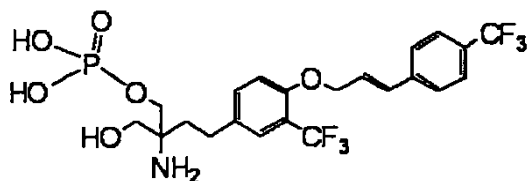
MS (ESI) m/z: 510 [M+H]

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,94-2,01 (2H, m), 2,63-2,73 (2H, m), 3,70 (2H, s), 3,96-4,04 (2H, m), 4,82 (2H, dd, J = 5,3, 1,2 Hz), 6,48 (1H, dt, 15,8, 5,3 Hz), 6,75 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,30 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,43 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,50 (1H, s).

Ejemplo 185

35 2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)aliloxi]fenil}butanol

(185-1) Síntesis de 2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)aliloxi]fenil}butanol (compuesto 185-1)



A una solución del compuesto 92-2 (290 mg) en N,N-dimetilformamida (5,8 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,30 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,16 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del sólido marrón obtenido en cloruro de metileno (3,8 ml) y acetonitrilo (3,2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (81 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,32 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, la

solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,35 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-(2-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)aliloxi]etil}-2-oxazolina en forma de un aceite amarillo. El aceite amarillo obtenido se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (2 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol y éter dietílico para dar el producto objeto (170 mg) en forma de un polvo blanco.

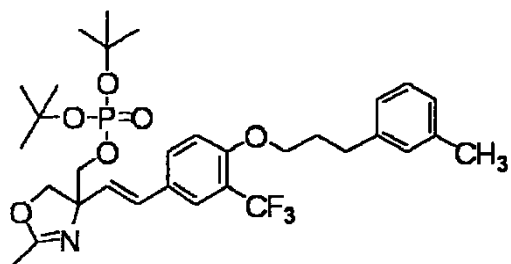
MS (ESI) m/z: 544 [M+H]

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,92-1,99 (2H, m), 2,66-2,75 (2H, m), 3,70 (2H, s), 3,94-4,02 (2H, m), 4,84-4,85 (2H, m), 6,60 (1H, dt, 16,2, 5,2 Hz), 6,86 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,61 (4H, s).

15 Ejemplo 186

(E)-2-amino-4-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)-3-butenol

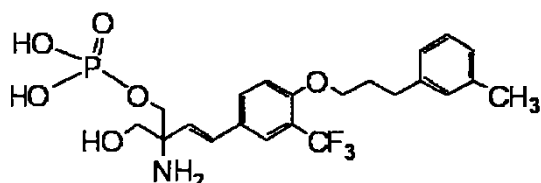
(186-1) Síntesis de (E)-4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-(2-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}vinil)-2-oxazolina (compuesto 186-1)



20 A una solución del compuesto 93-10(280 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,338 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,159 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (320 mg). A una solución del aceite marrón (320 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (88 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,377 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,378 ml) se añadió y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 10 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (370 mg) en forma de un aceite amarillo.

35 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 2,05 (3H, s), 2,05-2,10 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,77 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,94-4,05 (4H, m), 4,23 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,50 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,31 (1H, d, J = 16,2 Hz), 6,42 (1H, d, J = 16,2 Hz), 6,96-6,98 (2H, m), 7,01 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,12 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,65 (1H, brs).

(186-2) Síntesis de (E)-2-amino-4-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)-3-butenol (compuesto 186-2)



40 El compuesto 186-1 (370 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (180 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

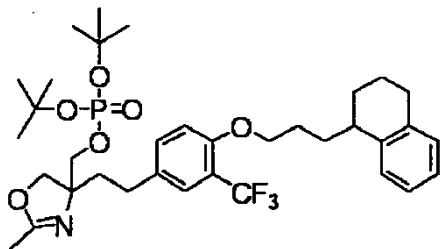
MS (ESI) m/z: 490 [M+H]

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 2,04-2,11 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,77 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,75 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,84 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,99-4,06 (3H, m), 4,09-4,14 (1H, m), 6,23 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,76 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,95-6,99 (2H, m), 7,01 (1H, s), 7,07-7,15 (2H, m), 7,65 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,4 Hz).

5 Ejemplo 187

2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-{4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol

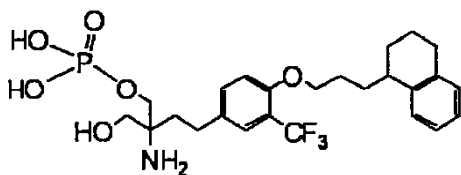
(187-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-(2-{4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-oxazolina (compuesto 187-1)



- 10 A una solución del compuesto 94-4 (230 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,235 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,119 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (220 mg).
- 15 A una solución del aceite marrón (220 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (64 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,275 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,276 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (280 mg) en forma de un aceite amarillo.
- 20

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,70-1,92(10H, m), 2,01 (3H, s), 2,52-2,70 (2H, m), 2,71-2,79 (2H, m), 2,83 (1H, brs), 3,86-3,90 (2H, m), 4,03-4,08 (2H, m), 4,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,32 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,98-7,06 (4H, m), 7,15 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, brs).

- 25 (187-2) Síntesis de 2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-{4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol (compuesto 187-2)



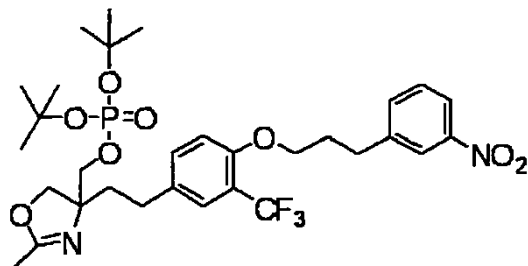
- 30 El compuesto 187-1 (280 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (190 mg) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 532 [M+H]

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,70-1,89 (4H, m), 1,90-2,00 (6H, m), 2,60-2,78 (4H, m), 2,82 (1H, brs), 3,70 (2H, brs), 3,96-4,02 (2H, m), 4,08 (2H, brs), 7,01-7,08 (4H, m), 7,15 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,46 (1H, brs).

35

Ejemplo 188**2-amino-4-{4-[3-(3-nitrofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(188-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-(2-{4-[3-(3-nitrofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-oxazolina (compuesto 188-1)



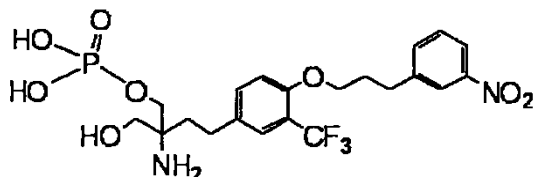
5

A una solución del compuesto 95-4 (310 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,349 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,164 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (330 mg).

10 A una solución del aceite marrón (330 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (91 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,389 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,390 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (390 mg) en forma de un aceite amarillo.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,82-1,89 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,10-2,19 (2H, m), 2,52-2,70 (2H, m), 2,97 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,89-3,92 (2H, m), 4,05 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,5, 1,6 Hz), 7,44 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,52 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,09 (1H, brs).

(188-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(3-nitrofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 188-2)



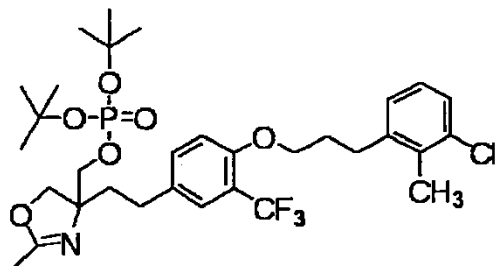
25 El compuesto 188-1 (390 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (260 mg) en forma de un sólido marrón pálido.

30 MS (ESI) m/z: 523 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,93-1,99 (2H, m), 2,10-2,13 (2H, m), 2,64-2,72 (2H, m), 2,97 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,71 (2H, brs), 3,99-4,07 (4H, m), 7,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,49 (1H, brs), 7,52 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,63 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,09 (1H, brs).

Ejemplo 189**2-amino-4-{4-[3-(3-cloro-2-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(189-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(3-cloro-2-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil)etil}-2-metil-2-oxazolona (compuesto 189-1)



5

A una solución del compuesto 54-4 (420 mg) en N,N-dimetilformamida (8,7 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,45 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,24 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del aceite marrón obtenido en cloruro de metileno (5,8 ml) y acetonitrilo (4,5 ml) se añadieron 1H-tetrazol (120 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,48 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,52 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 1 h. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (352 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

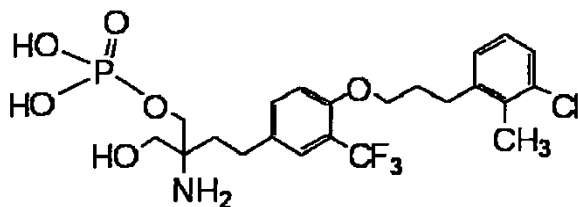
10

15

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,40 (18H, s), 1,68-1,82 (2H, m), 1,90 (3H, s), 1,93 (2H, dd, J = 9,6, 3,4 Hz), 2,30 (3H, s), 2,46-2,54 (1H, m), 2,62 (1H, td, J = 11,3, 5,4 Hz), 2,81 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,75-3,82 (2H, m), 4,06-4,09 (3H, m), 4,12 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,11-7,16 (3H, m), 7,27 (1H, dd, J = 6,2, 3,2 Hz), 7,44-7,46 (1H, m), 7,46 (1H, s).

20

(189-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(3-cloro-2-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 189-2)



25

El compuesto 189-1 (352 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (2 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (216 mg) en forma de un polvo blanco.

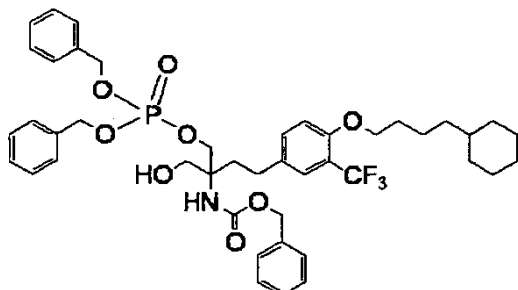
MS (ESI) m/z: 526 [M+H]

30

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,93-2,06 (4H, m), 2,64-2,71 (2H, m), 2,90 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,70 (2H, s), 3,97 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,06 (2H, t, J = 5,7 Hz), 7,04 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,07-7,10 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,49 (1H, s).

Ejemplo 190**2-amino-4-[4-(4-ciclohexilbutoxi)-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)butanol**

(190-1) Síntesis de éster bencílico del ácido {1-(dibencil)fosforiloximetil-3-[4-(4-ciclohexilbutoxi)-3-trifluorometilfenil]-1-hidroximetilpropil}carbámico (compuesto 190-1)



5

El compuesto 3-9 (330 mg), acetato de etilo (5 ml), solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (5 ml) y cloruro de benciloxicarbonilo (0,134 ml) se agitaron en un estado no uniforme a temperatura ambiente 6 h. Por otra parte, a la mezcla de reacción se añadió cloruro de benciloxicarbonilo (0,074 ml) y la mezcla se agitó en un estado no uniforme a temperatura ambiente 2 h. La capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa separada de acetato de etilo y la capa de acetato de etilo obtenida por extracción se combinaron, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:3 - 1:4) para dar un compuesto amino-prottegido en forma de un aceite incoloro (120 mg). El aceite incoloro (120 mg), éster tetrabencílico del ácido pirofosfórico (237 mg), óxido de plata (102 mg) y yoduro de tetra-n-hexilamonio (212 mg) se añadieron a un disolvente mixto de tolueno (4 ml), cloruro de metileno (4 ml) y perfluorohexano (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El material insoluble se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC para dar el producto objeto (90 mg) en forma de un aceite incoloro.

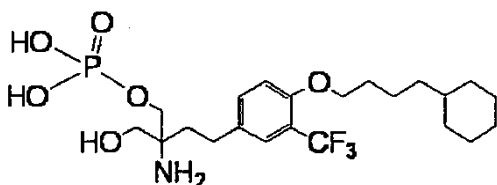
10

15

20

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 0,85-0,96 (2H, m), 1,28-1,31 (6H, m), 1,47-1,55 (2H, m), 1,66-1,89 (8H, m), 1,90-2,01 (1H, m), 2,49-2,59 (2H, m), 3,59 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,69 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,02 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,15-4,21 (1H, m), 4,25-4,34 (1H, m), 4,99-5,03 (6H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,22-7,34 (17H, m).

(190-2) Síntesis de 2-amino-4-[4-(4-ciclohexilbutoxi)-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 190-2)



25

El compuesto 190-1 (90 mg) se disolvió en metanol (5 ml), paladio sobre carbón al 10% (45 mg) se añadió y el recipiente de reacción se purgó con hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto objeto (15,0 mg) en forma de un polvo blanco.

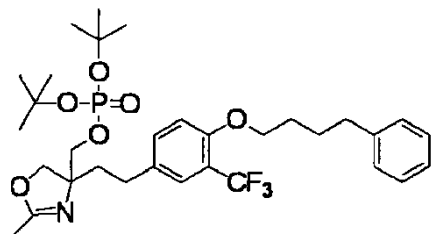
MS (ESI) m/z: 498 [M+H]

30

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 0,85-0,96 (2H, m), 1,15-1,32 (6H, m), 1,46-1,58 (2H, m), 1,63-1,80 (7H, m), 1,81-1,94 (2H, m), 2,65-2,72 (2H, m), 3,64 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,68 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,85-3,98 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,39-7,44 (2H, m).

Ejemplo 191**2-amino-4-[4-(4-fenilbutoxi)-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)butanol**

(191-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-{2-[4-(4-fenilbutoxi)-3-trifluorometilfenil]etil}-2-oxazolina (compuesto 191-1)

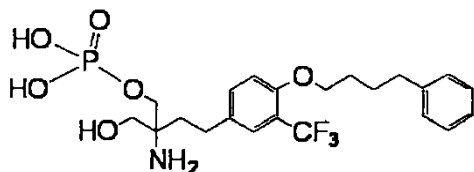


5 A una solución del compuesto 4-2 (290 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,349 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,125 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (270 mg).

10 A una solución del aceite marrón (270 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (87 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,371 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, ácido m-cloroperbenzoico (con contenido del 25% de agua, 329 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (260 mg) en forma de un aceite amarillo.

20 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 1,81 (6H, brs), 2,00 (3H, s), 2,51-2,71 (4H, m), 3,90 (2H, brs), 4,05 (2H, brs), 4,17 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,10-7,20 (3H, m), 7,21-7,27 (2H, m), 7,36-7,41 (2H, m).

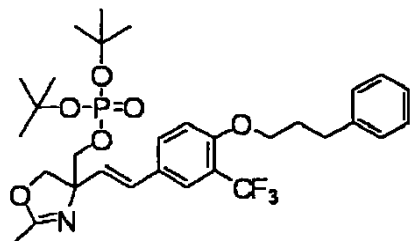
(191-2) Síntesis de 2-amino-4-[4-(4-fenilbutoxi)-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 191-2)



25 El compuesto 191-1 (260 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (92,2 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI) m/z: 492 [M+H]

30 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,79-1,84 (4H, m), 1,92-1,99 (2H, m), 2,64-2,72 (4H, m), 3,70 (2H, brs), 3,95-4,02 (2H, m), 4,06 (2H, brs), 7,05 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,11-7,19 (3H, m), 7,21-7,27 (2H, m), 7,41-7,44 (2H, m).

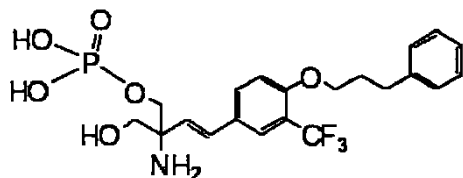
Ejemplo 192**(E)-2-amino-4-[4-(3-fenilpropoxi)-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)-3-butenol****(192-1) Síntesis de (E)-4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-{2-[4-(3-fenilpropoxi)-3-trifluorometilfenil]vinil}-2-oxazolina (compuesto 192-1)**

5

A una solución del compuesto 100-2 (300 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,374 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,174 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (300 mg). A una solución del aceite marrón (300 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (97 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,413 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,414 ml) se añadió y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 10 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (400 mg) en forma de un aceite amarillo.

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,48 (18H, s), 2,05 (3H, s), 2,05-2,12 (2H, m), 2,82 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,94-4,06 (4H, m), 4,23 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,50 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,31 (1H, d, J = 16,2 Hz), 6,42 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,15-7,20 (3H, m), 7,23-7,27 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,65 (1H, brs).

20

(192-2) Síntesis de (E)-2-amino-4-[4-(3-fenilpropoxi)-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)-3-butenol (compuesto 192-2)

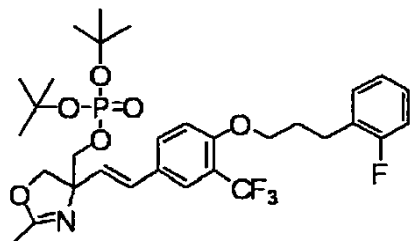
El compuesto 192-1 (400 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (230 mg) en forma de un sólido marrón pálido.

25

MS (ESI) m/z: 476 [M+H]

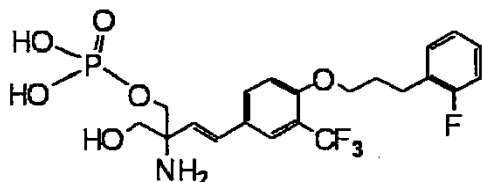
¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 2,04-2,12 (2H, m), 2,82 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,76 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,84 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,00-4,07 (3H, m), 4,10-4,14 (1H, m), 6,23 (1H, d, J = 16,7 Hz), 6,76 (1H, d, J = 16,7 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,13-7,20 (3H, m), 7,23-7,27 (2H, m), 7,65 (1H, dd, J = 8,7, 1,5 Hz), 7,69 (1H, brs).

30

Ejemplo 193**(E)-2-amino-4-{4-[3-(2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)-3-butenol****(193-1) Síntesis de (E)-4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-(2-{4-[3-(2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}vinil)-2-metil-2-oxazolona (compuesto 193-1)**

5
 10 A una solución del compuesto 101-2 (290 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,347 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,162 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (300 mg). A una solución del aceite marrón (300 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (90 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,383 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,384 ml) se añadió y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 10 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objeto (370 mg) en forma de un aceite amarillo.

15
 20 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,49 (18H, s), 2,05 (3H, s), 2,05-2,11 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,94-4,09 (4H, m), 4,23 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,50 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,32 (1H, d, J = 16,2 Hz), 6,64 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,00-7,10 (3H, m), 7,17-7,23 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,65 (1H, brs).

(193-2) Síntesis de (E)-2-amino-4-{4-[3-(2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)-3-butenol (compuesto 193-2)

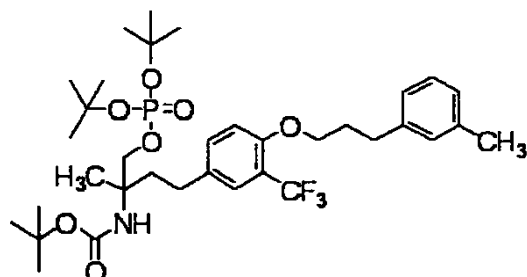
25 El compuesto 193-1 (370 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (150 mg) en forma de un sólido marrón pálido.

MS (ESI) m/z: 494 [M+H]

30 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 2,04-2,12 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,76 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,84 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,00-4,16 (4H, m), 6,23 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,76 (1H, d, J = 16,6 Hz), 7,00-7,12 (3H, m), 7,17-7,23 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,69 (1H, brs).

Ejemplo 194**Éster mono(2-amino-2-metil-4-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butílico) de ácido fosfórico**

(194-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (1-di(t-butil)fosforiloximetil-1-metil-3-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}propil)carbámico (compuesto 194-1)



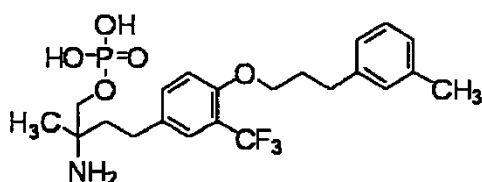
5

A una solución del compuesto 104-2 (300 mg) en metanol (10 ml) se añadieron trietilamina (0,291 ml) y di-t-butildicarbonato (301 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Por otra parte, a la mezcla de reacción se añadió di-t-butildicarbonato (100 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (97 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,413 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,414 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 - 1:2) para dar el producto objeto (460 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,36 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,49 (18H, s), 1,70-1,78 (1H, m), 2,00-2,16 (3H, m), 2,28 (3H, s), 2,58-2,66 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,95-3,99 (1H, m), 4,00 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,09-4,12 (1H, m), 6,95-7,00 (4H, m), 7,12 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 1,8 Hz).

20

(194-2) Síntesis de éster mono(2-amino-2-metil-4-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butílico) de ácido fosfórico (compuesto 194-2)



El compuesto 194-1 (460 mg) se disolvió en cloruro de metileno (6 ml), dioxano con contenido de cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 3 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (3 ml), éter dietílico (3 ml) y óxido de propileno (7 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con alcohol isopropílico para dar el producto objeto (210 mg) en forma de un sólido blanco.

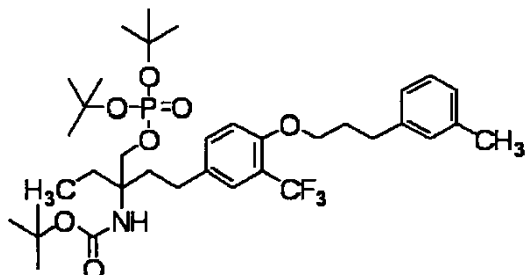
MS (ESI) m/z: 476 [M+H]

30

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,38 (3H, s), 1,82-1,90 (1H, m), 1,96-2,09 (3H, m), 2,28 (3H, s), 2,60-2,69 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,85 (1H, dd, J = 5,3, 11,5 Hz), 3,94 (1H, dd, J = 5,8, 11,5 Hz), 4,01 (2H, t, J = 5,8 Hz), 6,95-6,98 (2H, m), 7,00-7,04 (2H, m), 7,12 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 1,8 Hz).

Ejemplo 195**Éster mono(2-amino-2-etil-4-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butílico) de ácido fosfórico**

(195-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (1-di(t-butil)fosforiloximetil-1-etil-3-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}propil)carbámico (compuesto 195-1)

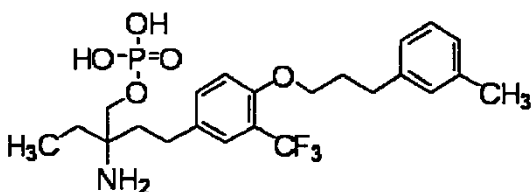


5

A una solución del compuesto 105-2 (310 mg) en metanol (10 ml) se añadieron trietilamina (0,294 ml) y di-t-butildicarbonato (306 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. Por otra parte, a la mezcla de reacción se añadió di-t-butildicarbonato (200 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (98 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,419 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,420 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 - 1:2) para dar el producto objeto (520 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,50 (18H, s), 1,65-1,90 (3H, m), 1,91-2,15 (3H, m), 2,27 (3H, s), 2,57 (2H, t, J = 8,6 Hz), 2,77 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,00 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,05-4,10 (2H, m), 6,95-7,00 (4H, m), 7,12 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,40 (1H, d, J = 1,8 Hz).

(195-2) Síntesis de éster mono(2-amino-2-etil-4-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butílico) de ácido fosfórico (compuesto 195-2)



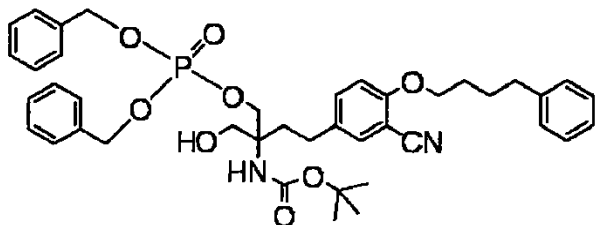
El compuesto 195-1 (520 mg) se disolvió en cloruro de metileno (6 ml), dioxano con contenido de cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 3 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (3 ml), éter dietílico (3 ml) y óxido de propileno (7 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con alcohol isopropílico para dar el producto objeto (80 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 490 [M+H]

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,03 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,70-2,01 (4H, m), 2,07-2,19 (2H, m), 2,56-2,75 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,89-3,97 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,95-6,98 (2H, m), 7,00-7,03 (2H, m), 7,12 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,6, 1,8z), 7,46 (1H, brs).

Ejemplo 196**2-amino-4-[3-ciano-4-(4-fenilbutoxi)fenil]-2-(fosforiloximetil)butanol**

(196-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido {1-(dibencil)fosforiloximetil-3-[3-ciano-4-(4-fenilbutoxi)fenil]-1-(hidroximetil)propil}carbámico (compuesto 196-1)



5

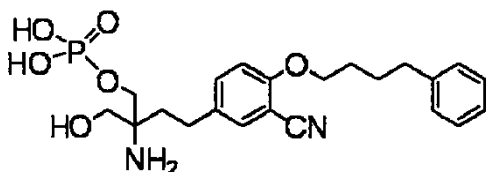
El compuesto 2-3 (103 mg) se disolvió en etanol (2 ml), ácido p-toluensulfónico monohidrato (35,0 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se neutralizó con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se disolvió en un disolvente mixto de cloruro de metileno (2 ml) y tolueno (2 ml). Perfluorohexano (2 ml), óxido de plata (94,0 mg) y éster tetrabencílico del ácido pirofosfórico (218 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la agitación. Cinco minutos más tarde, se añadió yoduro de tetra-n-hexilamonio (195 mg) y la mezcla luego se agitó a 19 h. El material insoluble se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice y HPLC para dar el producto objeto (84,0 mg) en forma de un aceite incoloro.

10

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (9H, s), 1,84-1,86 (4H, m), 1,92-2,06 (2H, m), 2,39-2,53 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,47-3,58 (2H, m), 3,97-4,09 (4H, m), 4,79 (1H, s), 5,00-5,06 (4H, m), 6,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,17-7,21 (4H, m), 7,25-7,28 (3H, m), 7,30-7,31(10H, m).

15

(196-2) Síntesis de 2-amino-4-[3-ciano-4-(4-fenilbutoxi)fenil]-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 196-2)



El compuesto 196-1 (83,0 mg) se disolvió en acetonitrilo (2 ml), se añadieron yoduro de sodio (85,0 mg) y clorotrimetilsilano (62,0 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Agua y acetato de etilo se añadieron y la mezcla se ultrasonicó. El sólido resultante se recolectó por filtración. El sólido se lavó con agua y acetato de etilo y luego con metanol para dar el producto objeto (29,0 mg) en forma de un polvo blanco.

20

MS (ESI) m/z: 449 [M+H]

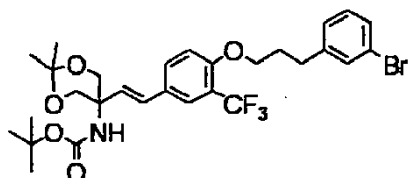
¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,46-1,50 (2H, m), 1,82-1,85 (6H, m), 2,63-2,65 (2H, m), 3,67-3,71 (2H, m), 3,96-3,98 (2H, m), 4,10-4,12 (2H, m), 7,05-7,09 (1H, m), 7,14-7,15 (1H, m), 7,19-7,26 (4H, m), 7,45-7,50 (2H, m).

25

Ejemplo 197**Clorhidrato de (E)-2-amino-2-(2-{4-[3-(3-bromofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}vinil)propano-1,3-diol**

(197-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (E)-[5-(2-{4-[3-(3-bromofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}vinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 197-1)

30

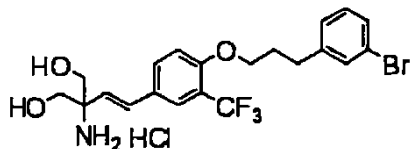


El compuesto 93-8 (205 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml), carbonato de potasio (207 mg), compuesto 40-3 (165 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto objeto (290 mg) en forma de un aceite incoloro.

35

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,45 (9H, s), 1,47 (3H, s), 1,49 (3H, s), 2,07-2,14 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,90 (2H, d, J = 11,4 Hz), 3,96-4,02 (4H, m), 5,22 (1H, brs), 6,12 (1H, d, J = 16,4 Hz), 6,49 (1H, d, J = 16,4 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,10-7,16 (2H, m), 7,31-7,36 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,6, 1,8 Hz), 7,57 (1H, brd, J = 1,6 Hz).

5 **(197-2) Síntesis de clorhidrato de (E)-2-amino-2-(2-{4-[3-(3-bromofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}vinil)propano-1,3-diol (compuesto 197-2)**



El compuesto 197-1 (290 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (200 mg) en forma de un polvo blanco.

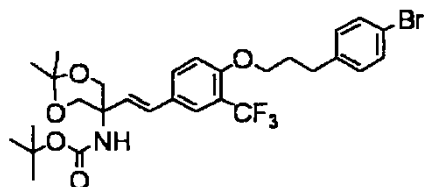
10 MS (ESI) m/z: 459

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,00-2,08 (2H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,58-3,66 (4H, m), 4,09 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,44 (2H, t, J = 5,2 Hz), 6,24 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,69 (1H, d, J = 16,6 Hz), 7,19-7,28 (2H, m), 7,38-7,42 (3H, m), 7,62-7,66 (2H, m), 7,98 (3H, brs).

Ejemplo 198

15 **Clorhidrato de (E)-2-amino-2-(2-{4-[3-(4-bromofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}vinil)propano-1,3-diol**

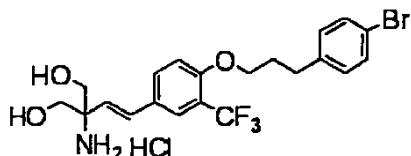
(198-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (E)-[5-(2-{4-[3-(4-bromofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}vinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 198-1)



20 El compuesto 93-8 (400 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (397 mg) y el compuesto 41-3 (359 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (700 mg) en forma de un aceite incoloro.

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,45 (9H, s), 1,47 (3H, s), 1,49 (3H, s), 2,07-2,15 (2H, m), 2,77-2,81 (2H, m), 3,90 (2H, d, J = 11,4 Hz), 3,96-4,00 (4H, m), 5,21 (1H, brs), 6,12 (1H, d, J = 16,4 Hz), 6,49 (1H, d, J = 16,4 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,05-7,09 (2H, m), 7,38-7,45 (3H, m), 7,57 (1H, brd, J = 1,6 Hz).

(198-2) Síntesis de clorhidrato de (E)-2-amino-2-(2-{4-[3-(4-bromofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}vinil)propano-1,3-diol (compuesto 198-2)



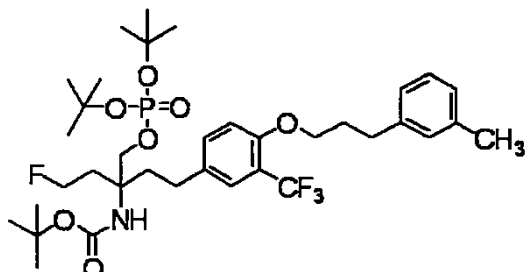
30 El compuesto 198-1 (700 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (470 mg) en forma de un polvo amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 459

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,98-2,05 (2H, m), 2,72 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,58-3,67 (4H, m), 4,08 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,46 (2H, t, J = 5,3 Hz), 6,24 (1H, d, J = 16,8 Hz), 6,70 (1H, d, J = 16,8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,45-7,48 (2H, m), 7,61-7,65 (2H, m), 8,07 (3H, brs).

Ejemplo 199

Éster mono(2-amino-2-(2-fluoroetil)-4-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butílico} de ácido fosfórico

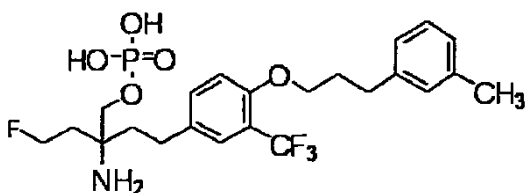
5 **(199-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (1-di(t-butil)fosforiloximetil-1-(2-fluoroetil)-3-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}propil)carbámico (compuesto 199-1)**



A una solución del compuesto 107-2 (170 mg) en metanol (10 ml) se añadieron trietilamina (0,154 ml) y di-t-butil-
dicarbonato (161 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. Por otra parte, a la mezcla de
reacción se añadió di-t-butil-dicarbonato (240 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se
añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con
salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El
residuo obtenido se disolvió en un disolvente mixto de cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml). A esta solución
se añadieron 1H-tetrazol (40 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,171 ml) y la mezcla se agitó a temperatura
ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de
hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,168 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La
solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo
con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión
reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto
(230 mg) en forma de un aceite incoloro.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,45 (9H, s), 1,50 (18H, s), 1,90-2,10 (4H, m), 2,11-2,22 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,58-2,64 (2H, m), 2,72-2,78 (2H, m), 4,00 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 4,10-4,28 (2H, m), 4,55 (1H, dt, $J = 47,5, 5,6$ Hz), 4,67 (1H, dt, $J = 47,5, 5,6$ Hz), 6,95-7,00 (4H, m), 7,09-7,14 (1H, m), 7,35 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,40 (1H, brs).

(199-2) Síntesis de éster mono(2-amino-2-(2-fluoroetil)-4-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butílico} de ácido fosfórico (compuesto 199-2)



25 El compuesto 199-1 (230 mg) se disolvió en cloruro de metileno (4 ml), dioxano con contenido de cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (2 ml), éter dietílico (3 ml) y óxido de propileno (3 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol para dar el producto objeto (50 mg) en forma de un sólido blanco.

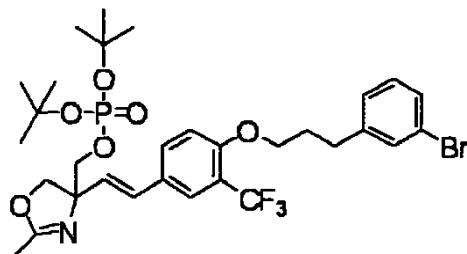
30 MS (ESI) m/z : 507

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,95-2,09 (4H, m), 2,15-2,19 (1H, m), 2,21-2,26 (1H, m), 2,78 (3H, s), 2,63-2,78 (2H, m), 2,76 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,09-4,02 (4H, m), 4,68 (1H, dt, $J = 47,1, 5,4$ Hz), 4,80 (1H, dt, $J = 47,1, 5,4$ Hz), 6,95-7,03 (4H, m), 7,12 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,47 (1H, brs).

35

Ejemplo 200**(E)-2-amino-4-{4-[3-(3-bromofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)-3-butenol**

(200-1) Síntesis de (E)-4-(2-{4-[3-(3-bromofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}vinil)-4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-2-oxazolona (compuesto 200-1)



5

A una solución del compuesto 197-2 (150 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,147 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,073 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (145 mg). El aceite marrón (145 mg) se disolvió en un disolvente mixto de cloruro de metileno (3 ml) y acetonitrilo (1 ml). A esta solución se añadieron 1H-tetrazol (41 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,174 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,174 ml) se añadió y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 15 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (150 mg) en forma de un aceite amarillo.

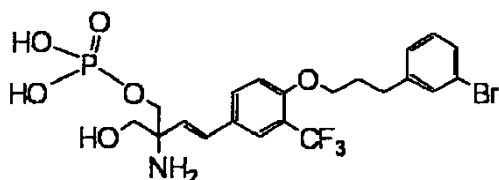
10

15

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,48 (9H, s), 1,49 (9H, s), 2,05 (3H, s), 2,05-2,11 (2H, m), 2,82 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,94-4,06 (2H, m), 4,05 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 4,24 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 4,50 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,32 (1H, d, $J = 16,2$ Hz), 6,65 (1H, d, $J = 16,2$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,17-7,21 (2H, m), 7,31-7,34 (1H, m), 7,37 (1H, brs), 7,61 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,65 (1H, brs).

20

(200-2) Síntesis de (E)-2-amino-4-{4-[3-(3-bromofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)-3-butenol (compuesto 200-2)



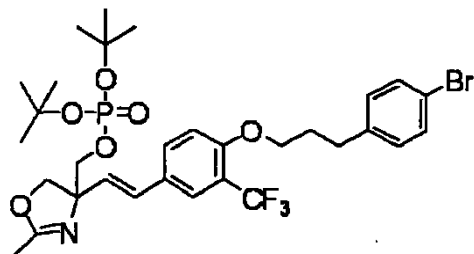
El compuesto 200-1 (150 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (3 ml), éter dietílico (3 ml) y óxido de propileno (3 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (50 mg) en forma de un sólido blanco.

25

MS (ESI) m/z : 554, 556 [$\text{M}+\text{H}$]

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 2,05-2,13 (2H, m), 2,82 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,75 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,84 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,00-4,14 (4H, m), 6,23 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 6,76 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 7,11 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,17-7,20 (2H, m), 7,31-7,34 (1H, m), 7,37 (1H, brs), 7,66 (1H, dd, $J = 8,6, 1,6$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 1,6$ Hz).

30

Ejemplo 201**(E)-2-amino-4-{4-[3-(4-bromofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)-3-butenol****(201-1) Síntesis de (E)-4-(2-{4-[3-(4-bromofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}vinil)-4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-2-oxazolina (compuesto 201-1)**

5

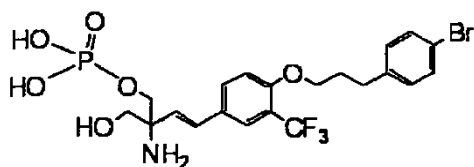
A una solución del compuesto 198-2 (330 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,348 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,164 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón (340 mg). El aceite marrón (340 mg) se disolvió en un disolvente mixto de cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml). A esta solución se añadieron 1H-tetrazol (91 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,389 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,390 ml) se añadió y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 10 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (350 mg) en forma de un aceite amarillo.

10

15

20

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,48 (9H, s), 1,49 (9H, s), 2,05 (3H, s), 2,05-2,10 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,94-4,06 (2H, m), 4,05 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,23 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,50 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,31 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,43 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,65 (1H, brs).

(201-2) Síntesis de (E)-2-amino-4-{4-[3-(4-bromofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)-3-butenol (compuesto 201-2)

25

El compuesto 201-1 (350 mg) se disolvió en etanol (6 ml), ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (3 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (65 mg) en forma de un sólido blanco.

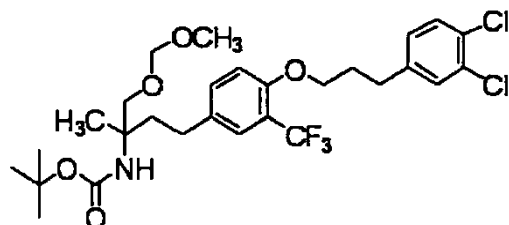
MS (ESI) m/z: 554, 556 [M+H]

30

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 2,06-2,12 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,76 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,84 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,00-4,14 (4H, m), 6,23 (1H, d, J = 16,8 Hz), 6,76 (1H, d, J = 16,8 Hz), 7,09-7,14 (3H, m), 7,39-7,41 (2H, m), 7,66 (1H, dd, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,69 (1H, brs).

Ejemplo 202**Clorhidrato de 2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-metilbutanol**

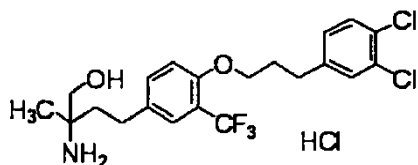
(202-1) Síntesis de éster t-butilico de ácido (3-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-1-(metoximetoxi)metil-1-metil)propilcarbámico (compuesto 202-1)



5 A una solución del compuesto 27-4 (460 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron carbonato de potasio (352 mg) y el compuesto 38-3 (273 mg) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (650 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,34 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,88-1,96 (1H, m), 2,01-2,16 (3H, m), 2,58 (2H, t, J = 8,5 Hz), 2,75-2,82 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,48 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,65 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,97 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,65 (2H, s), 4,72 (1H, brs), 6,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,27-7,34 (3H, m), 7,38 (1H, d, J = 1,6 Hz).

15 (202-2) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-metilbutanol (compuesto 202-2)

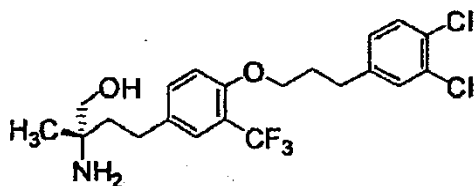


A una solución del compuesto 202-1 (650 mg) en etanol (15 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el producto objeto (470 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 450 [M+H]

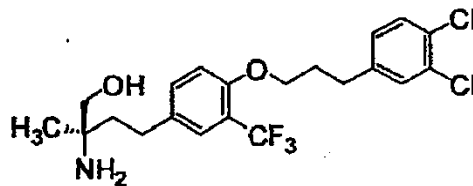
20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,21 (3H, s), 1,70-1,82 (2H, m), 1,99-2,07 (2H, m), 2,62 (2H, t, J = 8,7 Hz), 2,75 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,38-3,42 (1H, m), 3,45-3,49 (1H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,52 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,15-7,21 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47-7,49 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,86 (3H, brs).

Ejemplo 203**Clorhidrato de (S)-2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-metilbutanol**

25 (203-1) Síntesis de (S)-2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-metilbutanol (compuesto 203-1-1) y (R)-2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-metilbutanol (compuesto 203-1-2)



compuesto 203-1-1

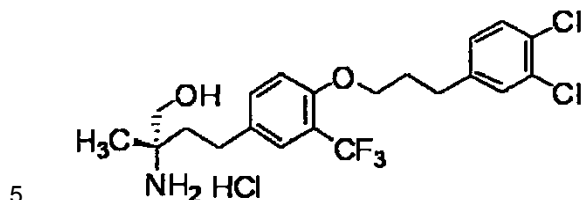


compuesto 203-1-2

30 A una solución del compuesto 202-1 (1,97 g) en etanol (30 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (3 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, acetato de etilo (70 ml) y solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (70 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar una mezcla de (1,50 g) de compuesto 203-1-1 y compuesto 203-1-2. La mezcla (1,50 g) se separó por cromatografía líquida supercrítica (SFC) usando CHIRALPAK (marca registrada) AD-H (dióxido de carbono/etanol/dietilamina) para dar ambos enantiómeros en forma de aceite

incoloro. El pico primario con un tiempo de retención más corto tenía la configuración S (0,63 g, compuesto 203-1-1) y el pico secundario con un tiempo de retención más largo tenía la configuración R (0,65 g, compuesto 203-1-2).

(203-2) Síntesis de clorhidrato de (S)-2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-metilbutanol (compuesto 203-2)



El compuesto 203-1-1 (0,63 g) se disolvió en metanol (5 ml) y cloruro de metileno (10 ml), éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 15 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y el precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (665 mg) en forma de un polvo blanco.

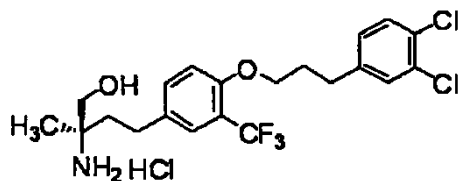
MS (ESI) m/z: 450 [M+H]

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,21 (3H, s), 1,73-1,83 (2H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,62 (2H, t, J = 8,7 Hz), 2,75 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,39-3,43 (1H, m), 3,45-3,50 (1H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,53 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,16-7,21 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47-7,49 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,95 (3H, brs).

Ejemplo 204

Clorhidrato de (R)-2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-metilbutanol

15 **(204-1) Síntesis de clorhidrato de (R)-2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-metilbutanol (compuesto 204-1)**



20 El compuesto 203-1-2 (0,65 g) se disolvió en metanol (5 ml) y cloruro de metileno (10 ml), éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 15 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 30 min. El precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (695 mg) en forma de un polvo blanco.

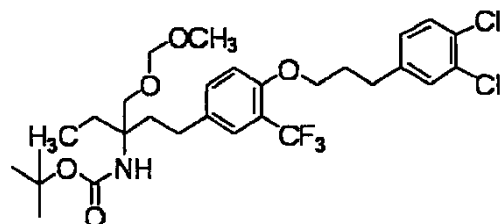
MS (ESI) m/z: 450 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,21 (3H, s), 1,70-1,84 (2H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,62 (2H, t, J = 8,7 Hz), 2,75 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,38-3,43 (1H, m), 3,45-3,50 (1H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,52 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,15-7,21 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,48-7,49 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,92 (3H, brs).

25 Ejemplo 205

Clorhidrato de 2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-etilbutanol

(205-1) Síntesis de éster t-butilico de ácido (3-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-1-etil-1-(metoximetoxi)metil)propilcarbámico (compuesto 205-1)

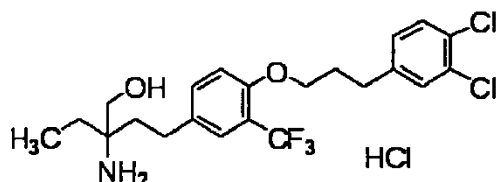


30 A una solución del compuesto 30-4 (400 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron carbonato de potasio (394 mg) y el compuesto 38-3 (305 mg) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre

sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (660 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0,89 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,45 (9H, s), 1,69-1,75 (1H, m), 1,76-1,83 (1H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,53-2,58 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,38 (3H, s), 3,57 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,63 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,97 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,61 (1H, brs), 4,64 (2H, s), 6,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,2, 1,9 Hz), 7,26-7,29 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 1,9 Hz).

(205-2) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-etilbutanol (compuesto 205-2)



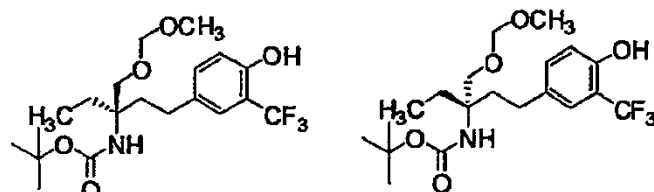
A una solución del compuesto 205-1 (660 mg) en etanol (15 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (480 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 464 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,90 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,58-1,68 (2H, m), 1,72-1,78 (2H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,56-2,62 (2H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,47 (2H, brs), 4,04 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,48 (1H, brs), 7,15-7,21 (2H, m), 7,45-7,49 (3H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,91 (3H, brs).

Ejemplo 206

Clorhidrato de (R)-2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-etilbutanol

(206-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (R)-[1-etil-3-(4-hidroxi-3-trifluorometilfenil)-1-(metoximetoxi)metil]propilcarbámico y éster t-butílico de ácido (S)-[1-etil-3-(4-hidroxi-3-trifluorometilfenil)-1-(metoximetoxi)metil]propilcarbámico

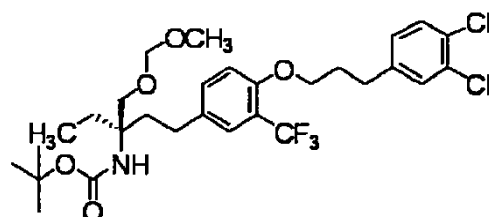


compuesto 206-1-1

compuesto 206-1-2

El compuesto 30-4 (10 g) se separó por HPLC usando CHIRALPAK (marca registrada) AD-H (hexano/alcohol isopropílico) para dar ambos enantiómeros cada uno en forma de un polvo blanco. El pico primario con un tiempo de retención más corto tenía la configuración R (4,5 g, compuesto 206-1-1) y el pico secundario con un tiempo de retención más largo tenía la configuración S (4,4 g, compuesto 206-1-2).

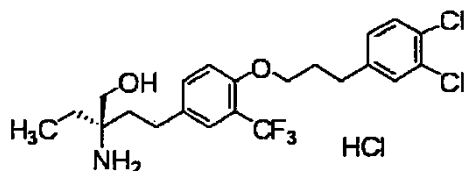
(206-2) Síntesis de éster t-butílico de ácido (R)-[3-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-1-etil-1-(metoximetoxi)metil]propilcarbámico (compuesto 206-2)



A una solución del compuesto 206-1-1 (400 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron carbonato de potasio (394 mg) y el compuesto 38-3 (305 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (640 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,89 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,45 (9H, s), 1,68-1,75 (1H, m), 1,76-1,83 (1H, m), 1,94-1,98 (2H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 2,53-2,58 (2H, m), 2,80 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,39 (3H, s), 3,57 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 3,64 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 3,97 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 4,62 (1H, brs), 4,64 (2H, s), 6,84 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,01-7,05 (1H, m), 7,26-7,29 (2H, m), 7,33 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,38 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

5 **(206-3) Síntesis de clorhidrato de (R)-2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil]-2-etilbutanol (compuesto 206-3)**



10 A una solución del compuesto 206-2 (640 mg) en etanol (15 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (480 mg) en forma de un polvo blanco.

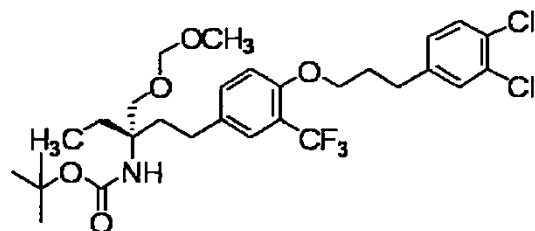
MS (ESI) m/z : 464 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 0,90 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,58-1,68 (2H, m), 1,72-1,78 (2H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,56-2,62 (2H, m), 2,75 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,47 (2H, brs), 4,04 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 5,50 (1H, brs), 7,16-7,22 (2H, m), 7,45-7,49 (3H, m), 7,54 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,95 (3H, brs).

15 **Ejemplo 207**

Clorhidrato de (S)-2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil]-2-etilbutanol

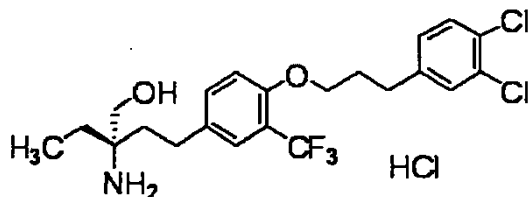
(207-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (S)-(3-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil]-1-etil-1-(metoximetoxi)metil)propilcarbámico (compuesto 207-1)



20 A una solución del compuesto 206-1-2 (400 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron carbonato de potasio (394 mg) y el compuesto 38-3 (305 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (710 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,90 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,45 (9H, s), 1,68-1,75 (1H, m), 1,76-1,83 (1H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,53-2,58 (2H, m), 2,80 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,39 (3H, s), 3,57 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 3,64 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 3,97 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 4,62 (1H, brs), 4,64 (2H, s), 6,84 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,01-7,05 (1H, m), 7,26-7,29 (2H, m), 7,33 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,38 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

30 **(207-2) Síntesis de clorhidrato de (S)-2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil]-2-etilbutanol (compuesto 207-2)**



A una solución del compuesto 207-1 (710 mg) en etanol (15 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (460 mg) en forma de un polvo blanco.

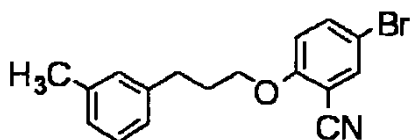
35 MS (ESI) m/z : 464 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0,90 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,58-1,67 (2H, m), 1,71-1,78 (2H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,57-2,62 (2H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,47 (2H, brs), 4,04 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,50 (1H, brs), 7,16-7,21 (2H, m), 7,45-7,49 (3H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,91 (3H, brs).

Ejemplo 208

5 Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{3-ciano-4-[3-(3-metilfenil)propoxi]fenil}etil)propano-1,3-diol

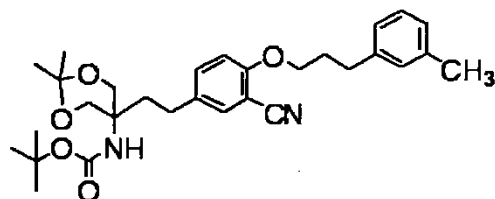
(208-1) Síntesis de 5-bromo-2-[3-(3-metilfenil)propoxi]benzonitrilo (compuesto 208-1)



10 El compuesto 15-1 (1,30 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (30 ml) y el hidruro de sodio (60%, 1,04 g) se añadió a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (1,00 g) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (1,04 g) en forma de un aceite amarillo.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,12-2,20 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,79-2,85 (2H, m), 4,01-4,07 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,96-7,04 (3H, m), 7,15-7,20 (1H, m), 7,46-7,49 (1H, m), 7,56 (1H, brs).

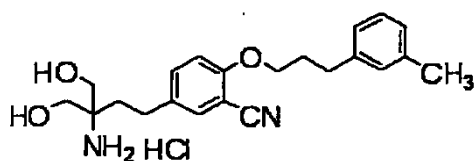
(208-2) Síntesis de éster t-butílico de ácido [5-(2-{3-ciano-4-[3-(3-metilfenil)propoxi]fenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 208-2)



20 El compuesto 208-1 (1,04 g), éster t-butílico de ácido (5-etinil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbámico (0,885 g), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (0,093 g), dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) (0,017 g), carbonato de cesio (2,67 g) se agitaron en acetonitrilo (30 ml) a 90 °C durante 7 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar éster t-butílico de ácido [5-(2-{3-ciano-4-[3-(3-metilfenil)propoxi]fenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico en forma de un sólido marrón pálido. El sólido se disolvió en acetato de etilo (10 ml), paladio sobre carbón al 10% (con contenido de aproximadamente el 50% de agua, 0,140 g) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto objeto (0,360 g) en forma de un aceite amarillo.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,92-1,96 (2H, m), 2,11-2,17 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,48-2,54 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,63-3,70 (2H, m), 3,85-3,91 (2H, m), 4,13 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,00 (1H, brs), 6,81 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,00-7,03 (3H, m), 7,17 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,2 Hz).

(208-3) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{3-ciano-4-[3-(3-metilfenil)propoxi]fenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 208-3)



35 El compuesto 208-2 (0,360 g) se disolvió en un disolvente mixto de tetrahydrofurano (4 ml) y agua (1 ml), ácido trifluoroacético (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite amarillo. A una solución del aceite amarillo en cloruro de metileno (5 ml) se añadió dioxano con contenido de cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción

40

se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar un polvo blanco. El polvo blanco se purificó por HPLC, el residuo obtenido se convirtió en clorhidrato por adición de éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 15 ml) y el precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (110 mg) en forma de un polvo marrón pálido.

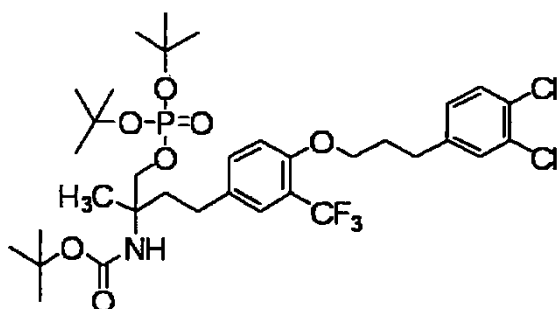
5 MS (ESI) m/z: 369 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,73-1,78 (2H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,55-2,60 (2H, m), 2,72 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,51 (4H, d, J = 4,6 Hz), 4,08 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,41 (2H, t, J = 4,8 Hz), 6,99-7,04 (3H, m), 7,14-7,19 (2H, m), 7,49 (1H, dd, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,57 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,81 (3H, brs).

Ejemplo 209

10 **Éster mono(2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-metilbutílico) de ácido fosfórico**

(209-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido [1-di(t-butil)fosforiloximetil-3-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-1-metilpropil]carbámico (compuesto 209-1)



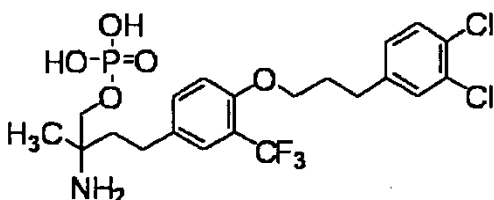
15 A una solución del compuesto 202-2 (350 mg) en metanol (20 ml) se añadieron trietilamina (0,303 ml) y di-t-butil-dicarbonato (314 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 h. Por otra parte, a la mezcla de reacción se añadió di-t-butil-dicarbonato (150 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un compuesto amino-prottegido

20 en forma de un aceite incoloro (520 mg). El aceite incoloro se disolvió en una solución mixta de cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml), 1H-tetrazol (101 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,431 ml) luego se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,432 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (610 mg) en forma de un aceite incoloro.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,30 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,49 (9H, s), 1,51 (9H, s), 1,71-1,74 (1H, m), 2,01-2,11 (3H, m), 2,59-2,64 (2H, m), 2,82 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,95-4,00 (1H, m), 4,01 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,08-4,12 (1H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,36-7,41 (4H, m).

30

(209-2) Síntesis de éster mono(2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-metilbutílico) de ácido fosfórico (compuesto 209-2)



35 El compuesto 209-1 (610 mg) se disolvió en cloruro de metileno (6 ml), dioxano con contenido de cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 3 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (3 ml), éter dietílico (3 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (55 mg) en forma de un sólido blanco.

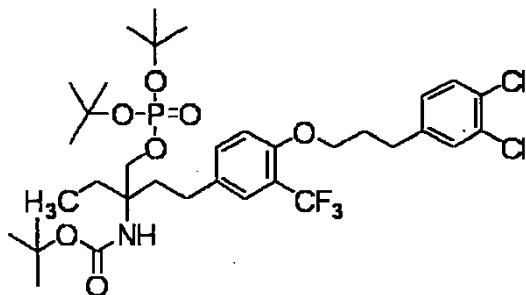
MS (ESI) m/z: 530 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,34 (3H, s), 1,82-1,91 (1H, m), 1,96-2,01 (1H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,63-2,75 (2H, m), 2,82 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,85 (1H, dd, $J = 5,3, 11,4$ Hz), 3,94 (1H, dd, $J = 5,9, 11,4$ Hz), 4,02 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,13 (1H, dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,39-7,45 (2H, m), 7,48 (1H, d, $J = 1,6$ Hz).

Ejemplo 210

5 Éster mono(2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-etilbutílico) de ácido fosfórico

(210-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido [1-di(t-butil)fosforiloximetil-3-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-1-etilpropil]carbámico (compuesto 210-1)

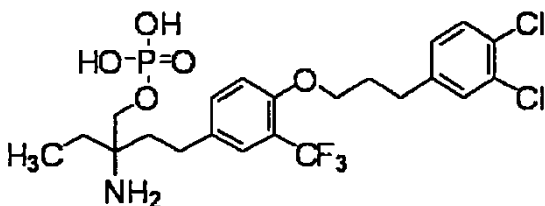


10 A una solución del compuesto 205-2 (340 mg) en metanol (20 ml) se añadieron trietilamina (0,287 ml) y di-t-butil-dicarbonato (297 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Por otra parte, a la mezcla de reacción se añadió di-t-butil-dicarbonato (150 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un compuesto amino-prottegido

15 en forma de un aceite incoloro (450 mg). El aceite incoloro se disolvió en un disolvente mixto de cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml). A esta solución se añadieron 1H-tetrazol (95 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,407 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,408 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (560 mg) en forma de un aceite incoloro.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 0,91 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,45 (9H, s), 1,50 (9H, s), 1,51 (9H, s), 1,65-1,83 (3H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 2,57 (2H, t, $J = 8,5$ Hz), 2,82 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 4,02 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 4,05-4,14 (2H, m), 7,02 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,13 (1H, dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz), 7,36-7,38 (2H, m), 7,39-7,41 (2H, m).

(210-2) Síntesis de mono(2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-etilbutílico) éster de ácido fosfórico (compuesto 210-2)



30 El compuesto 210-1 (560 mg) se disolvió en cloruro de metileno (6 ml), dioxano con contenido de cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 3 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (3 ml), éter dietílico (3 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (15 mg) en forma de un sólido blanco.

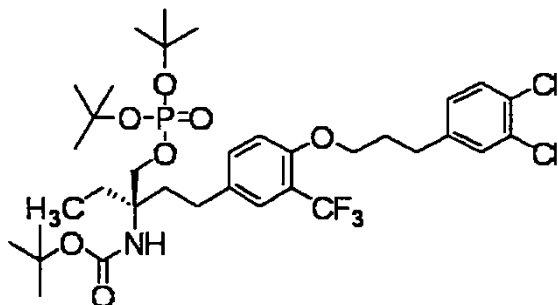
MS (ESI) m/z: 544 [M+H]

35 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,03 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,72-2,01 (4H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,57-2,74 (2H, m), 2,82 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,88-3,96 (2H, m), 4,02 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,13 (1H, dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,47 (1H, brs).

Ejemplo 211

Éster mono(2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-etilbutílico} de ácido (R)-fosfórico

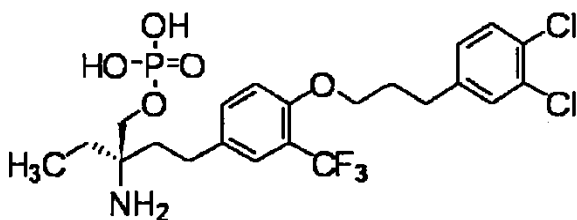
5 **(211-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (R)-[1-di(t-butil)fosforiloximetil-3-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-1-etilpropil]carbámico (compuesto 211-1)**



10 A una solución del compuesto 206-3 (360 mg) en metanol (10 ml) se añadieron trietilamina (0,303 ml) y di-t-butildicarbonato (314 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un compuesto amino-prottegido en forma de un aceite incoloro (290 mg). El aceite incoloro se disolvió en un disolvente mixto de cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml). A esta solución se añadieron 1H-tetrazol (72 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,308 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,306 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (420 mg) en forma de un aceite incoloro.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,51 (9H, s), 1,52 (9H, s), 1,65-1,83 (3H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 8,6 Hz), 2,81 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,02 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,05-4,13 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,4, 1,9 Hz), 7,35-7,38 (2H, m), 7,39-7,41 (2H, m).

(211-2) Síntesis de mono(2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-etilbutílico} éster de ácido (R)-fosfórico (compuesto 211-2)



25 El compuesto 211-1 (420 mg) se disolvió en cloruro de metileno (6 ml), dioxano con contenido de cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 3 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y alcohol isopropílico (3 ml) y agua (2 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con agua para dar el producto objeto (12 mg) en forma de un sólido blanco.

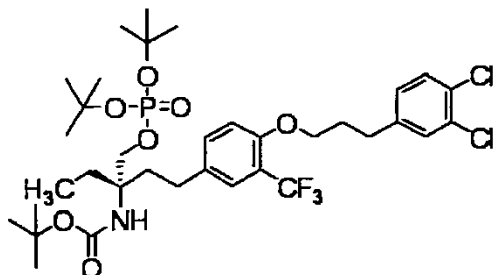
30 MS (ESI) m/z: 543 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,03 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,72-2,01 (4H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,57-2,74 (2H, m), 2,82 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,89-3,96 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,36 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, brs).

Ejemplo 212

Éster mono(2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-etilbutílico) de ácido (S)-fosfórico

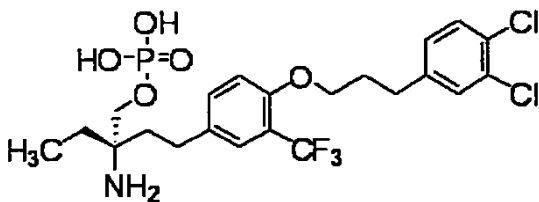
5 **(212-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (S)-[1-di(t-butil)fosforiloximetil-3-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-1-etilpropil]carbámico (compuesto 212-1)**



A una solución del compuesto 207-2 (330 mg) en metanol (10 ml) se añadieron trietilamina (0,278 ml) y di-t-butildicarbonato (288 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 28 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un compuesto amino-prottegido en forma de un aceite incoloro (110 mg). El aceite incoloro se disolvió en una solución mixta de cloruro de metileno (3 ml) y acetonitrilo (2 ml). A esta solución se añadieron 1H-tetrazol (27 mg) y dietilfosoramidita de di-t-butilo (0,114 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,114 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (240 mg) en forma de un aceite incoloro.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 (9H, s), 1,50 (9H, s), 1,51 (9H, s), 1,65-1,83 (3H, m), 1,92-2,00 (1H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 8,5 Hz), 2,81 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,01 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,05-4,14 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,4, 1,9 Hz), 7,35-7,38 (2H, m), 7,39-7,41 (2H, m).

15 **(212-2) Síntesis de éster mono(2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-etilbutílico) de ácido (S)-fosfórico (compuesto 212-2)**



25 El compuesto 212-1 (240 mg) se disolvió en cloruro de metileno (4 ml), dioxano con contenido de cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (3 ml) y alcohol isopropílico (3 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con alcohol isopropílico para dar el producto objeto (75 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 543 [M+H]

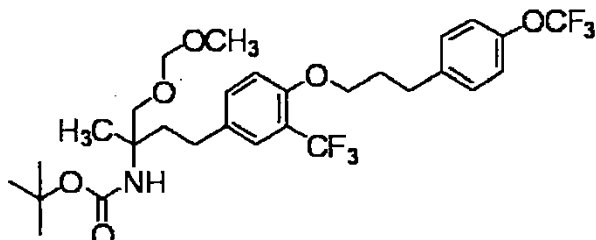
30 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,71-2,01 (4H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,57-2,74 (2H, m), 2,82 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,88-3,97 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 5,8 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,0, 1,3 Hz), 7,36 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, brs).

35

Ejemplo 213**Clorhidrato de 2-amino-2-metil-4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol**

(213-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (1-(metoximetoxi)metil-1-metil-3-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}propil)carbámico

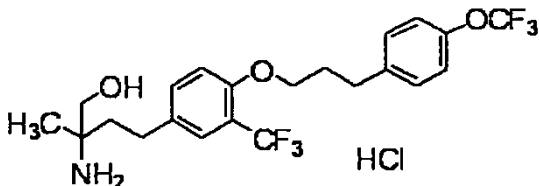
5 (compuesto 213-1)



10 A una solución del compuesto 27-4 (400 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron carbonato de potasio (406 mg) y el compuesto 52-3 (334 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (640 mg) en forma de un aceite amarillo.

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,34 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,88-1,96 (1H, m), 2,02-2,20 (3H, m), 2,58 (2H, t, J = 8,5 Hz), 2,84 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,38 (3H, s), 3,48 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,65 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,98 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,65 (2H, s), 4,73 (1H, brs), 6,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,11-7,15 (2H, m), 7,20-7,23 (2H, m), 7,26-7,28 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 1,8 Hz).

(213-2) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-metil-4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol (compuesto 213-2)

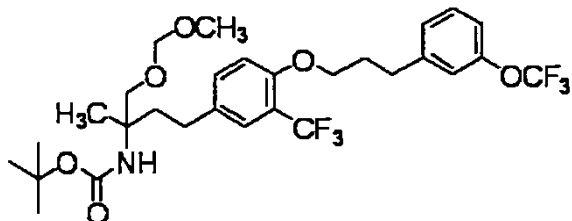


20 A una solución del compuesto 213-1 (640 mg) en etanol (15 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el producto objeto (440 mg) en forma de un polvo rojo pálido. MS (ESI) m/z: 466 [M+H]

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,21 (3H, s), 1,70-1,84 (2H, m), 1,98-2,07 (2H, m), 2,62 (2H, t, J = 8,6 Hz), 2,78 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,37-3,50 (2H, m), 4,05 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,54 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,27-7,34 (4H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (1H, brs), 7,88 (3H, brs).

Ejemplo 214**Clorhidrato de 2-amino-2-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol**

(214-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (1-(metoximetoxi)metil-1-metil-3-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}propil)carbámico (compuesto 214-1)

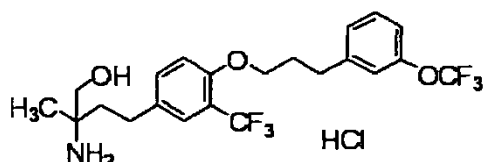


30 A una solución del compuesto 27-4 (400 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron carbonato de potasio (406 mg) y el compuesto 58-3 (334 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre

sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (670 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,34 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,88-1,95 (1H, m), 2,03-2,19 (3H, m), 2,58 (2H, t, J = 8,6 Hz), 2,86 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,38 (3H, s), 3,47 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,65 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,98 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,65 (2H, s), 4,73 (1H, brs), 6,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,03-7,06 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,26-7,32 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 1,6 Hz).

(214-2) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol (compuesto 214-2)



A una solución del compuesto 214-1 (670 mg) en etanol (15 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el producto objeto (430 mg) en forma de un polvo rojo pálido.

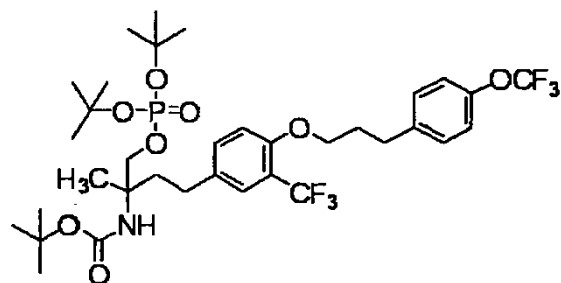
MS (ESI) m/z: 466 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,21 (3H, s), 1,70-1,84 (2H, m), 2,00-2,08 (2H, m), 2,62 (2H, t, J = 8,7 Hz), 2,80 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,41 (1H, dd, J = 5,2, 11,4 Hz), 3,48 (1H, dd, J = 4,8, 11,4 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,54 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,15-7,20 (3H, m), 7,25 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,40-7,46 (2H, m), 7,49 (1H, d, J = 1,5 Hz).

Ejemplo 215

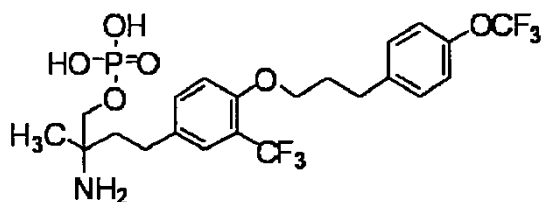
Éster mono(2-amino-2-metil-4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butílico) de ácido fosfórico

(215-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido [1-di(t-butil)fosforiloximetil-1-metil-3-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}propil]carbámico (compuesto 215-1)



A una solución del compuesto 213-2 (320 mg) en metanol (10 ml) se añadieron trietilamina (0,269 ml) y di-t-butildicarbonato (279 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Por otra parte, a la mezcla de reacción se añadió di-t-butildicarbonato (242 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un compuesto amino-protegido en forma de un aceite amarillo pálido (320 mg). El aceite amarillo pálido (320 mg) se disolvió en un disolvente mixto de cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml). A esta solución se añadieron 1H-tetrazol (79 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,338 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidróperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,342 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (440 mg) en forma de un aceite incoloro.

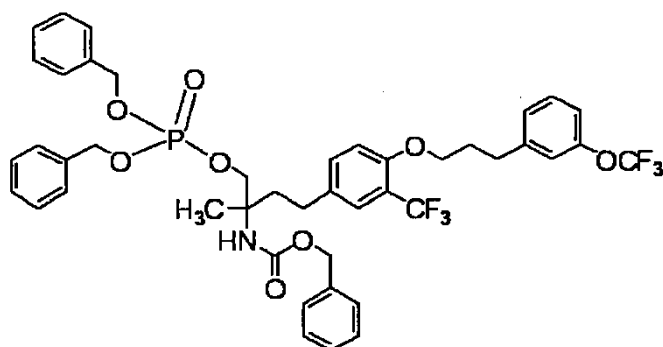
¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,30 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,49 (9H, s), 1,51 (9H, s), 1,62-1,78 (1H, m), 2,07-2,12 (3H, m), 2,58-2,62 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,97 (1H, dd, J = 9,8, 4,6 Hz), 4,02 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,11 (1H, dd, J = 9,8, 4,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,27-7,31 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,42 (1H, d, J = 1,6 Hz).

(215-2) Síntesis de éster mono(2-amino-2-metil-4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butílico) de ácido fosfórico (compuesto 215-2)

5 El compuesto 215-1 (440 mg) se disolvió en cloruro de metileno (6 ml), dioxano con contenido de cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 3 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y alcohol isopropílico (10 ml) se añadió al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con alcohol isopropílico para dar el producto objeto (55 mg) en forma de un sólido blanco.

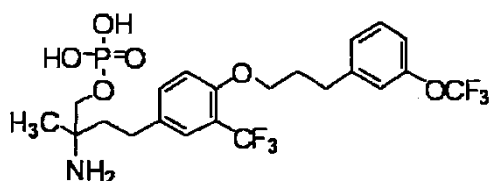
MS (ESI) m/z: 546 [M+H]

10 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,38 (3H, s), 1,82-1,91 (1H, m), 1,96-2,07 (1H, m), 2,08-2,13 (2H, m), 2,60-2,78 (2H, m), 2,86 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,85 (1H, dd, J = 5,2, 11,3 Hz), 3,94 (1H, dd, J = 5,8, 11,3 Hz), 4,03 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,48 (1H, d, J = 1,7 Hz).

Ejemplo 216**15 Éster mono(2-amino-2-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butílico) de ácido fosfórico****(216-1) Síntesis de éster bencilico del ácido (1-(dibencil)fosforiloximetil-1-metil-3-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}propil)carbámico (compuesto 216-1)**

20 Una mezcla de compuesto 214-2 (470 mg), acetato de etilo (15 ml), solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (15 ml) y cloruro de benciloxicarbonilo (0,182 ml) se agitó en un estado bicapa a temperatura ambiente durante 16 h. Por otra parte, cloruro de benciloxicarbonilo (0,182 ml) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa separada de acetato de etilo y la capa de acetato de etilo obtenida por extracción se combinaron, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un compuesto amino-prottegido en forma de un aceite incoloro (350 mg). El aceite incoloro (350 mg) se disolvió en un disolvente mixto de cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml). A esta solución se añadieron 1H-tetrazol (82 mg) y diisopropilfosforamidita de dibencilo (0,393 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, ácido m-cloroperbenzoico (con contenido del 25% de agua, 288 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (400 mg) en forma de un aceite incoloro.

35 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,26 (3H, s), 1,58-1,65 (1H, m), 2,04-2,12 (3H, m), 2,48-2,59 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,00 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,01-4,05 (1H, m), 4,19-4,24 (1H, m), 5,00-5,05 (6H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,07-7,10 (2H, m), 7,19-7,39 (19H, m).

(216-2) Síntesis de mono(2-amino-2-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butílico)éster de ácido fosfórico (compuesto 216-2)

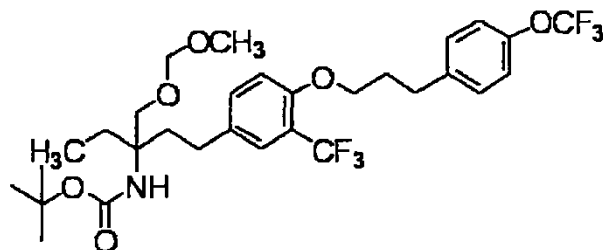
5 El compuesto 216-1 (400 mg) se disolvió en metanol (10 ml), paladio sobre carbón al 10% (200 mg) se añadió y el recipiente de reacción se purgó con hidrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3,5 h, el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró y alcohol isopropílico (5 ml) y agua (10 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con agua para dar el producto objeto (303 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 546 [M+H]

10 ¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,38 (3H, s), 1,82-1,91 (1H, m), 1,97-2,05 (1H, m), 2,06-2,13 (2H, m), 2,60-2,78 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 5,2, 11,2 Hz), 3,94 (1H, dd, J = 5,8, 11,2 Hz), 4,02 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,05-7,11 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,6, 1,5 Hz), 7,48 (1H, brs).

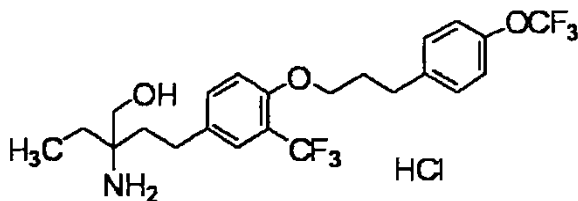
Ejemplo 217

15 **Clorhidrato de 2-amino-2-etil-4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol**

(217-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (1-etil-1-(metoximetoxi)metil-3-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}propil)carbámico (compuesto 217-1)

20 A una solución del compuesto 30-4 (400 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron carbonato de potasio (358 mg) y el compuesto 52-3 (292 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (640 mg) en forma de un aceite amarillo.

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0,90 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,45 (9H, s), 1,68-1,84 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,06-2,13 (2H, m), 2,53-2,58 (2H, m), 2,84 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,39 (3H, s), 3,57 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,64 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,98 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,62 (1H, brs), 4,64 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,11-7,15 (2H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,26-7,28 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 1,5 Hz).

(217-2) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-etil-4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol (compuesto 217-2)

30 A una solución del compuesto 217-1 (640 mg) en etanol (15 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter diisopropílico para dar un polvo blanco. El polvo blanco se purificó por HPLC, el residuo obtenido se convirtió en clorhidrato por adición de éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 15 ml) y el precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (370 mg) en forma de un polvo blanco.

35

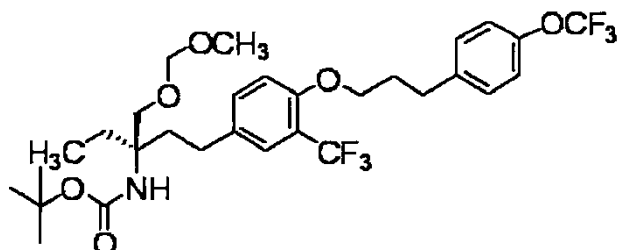
MS (ESI) m/z: 480 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,90 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,60-1,68 (2H, m), 1,71-1,78 (2H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,60 (2H, t, J = 8,6 Hz), 2,78 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,48 (2H, brs), 4,05 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,50 (1H, t, J = 4,7 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,27-7,34 (4H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,49 (1H, brs), 7,94 (3H, brs).

5 Ejemplo 218

Clorhidrato de (R)-2-amino-2-etil-4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol

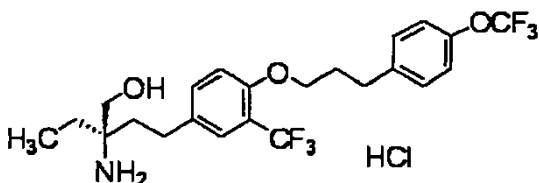
(218-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (R)-(1-etil-1-(metoximetoxi)metil-3-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}propil)carbámico (compuesto 218-1)



10 A una solución del compuesto 206-1-1 (300 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron carbonato de potasio (268 mg) y el compuesto 52-3 (221 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (450 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0,90 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,45 (9H, s), 1,69-1,84 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,06-2,13 (2H, m), 2,53-2,58 (2H, m), 2,84 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,39 (3H, s), 3,57 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,64 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,98 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,62 (1H, brs), 4,64 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,11-7,15 (2H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,26-7,28 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 1,8 Hz).

20 **(218-2) Síntesis de clorhidrato de (R)-2-amino-2-etil-4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol (compuesto 218-2)**



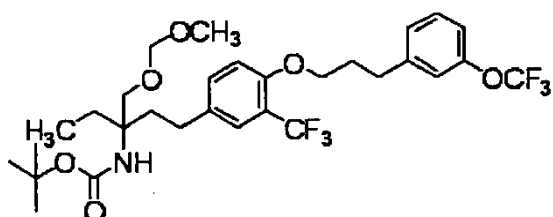
A una solución del compuesto 218-1 (450 mg) en etanol (15 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el producto objeto (310 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 480 [M+H]

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,58-1,68 (2H, m), 1,70-1,78 (2H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,57-2,62 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,46 (2H, brs), 4,05 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,50 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,27-7,34 (4H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,49 (1H, brs), 7,90 (3H, brs).

Ejemplo 219

Clorhidrato de 2-amino-2-etil-4-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol

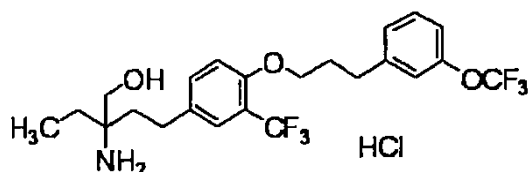
30 **(219-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (1-etil-1-(metoximetoxi)metil-3-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}propil)carbámico (compuesto 219-1)**



A una solución del compuesto 30-4 (400 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron carbonato de potasio (358 mg) y el compuesto 58-3 (292 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (640 mg) en forma de un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0,90 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,45 (9H, s), 1,68-1,82 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,07-2,15 (2H, m), 2,53-2,58 (2H, m), 2,86 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,39 (3H, s), 3,58 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,64 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,98 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,61 (1H, brs), 4,64 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,02-7,05 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,26-7,31 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 1,8 Hz).

10 **(219-2) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-etil-4-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol (compuesto 219-2)**



A una solución del compuesto 219-1 (640 mg) en etanol (15 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (430 mg) en forma de un polvo blanco.

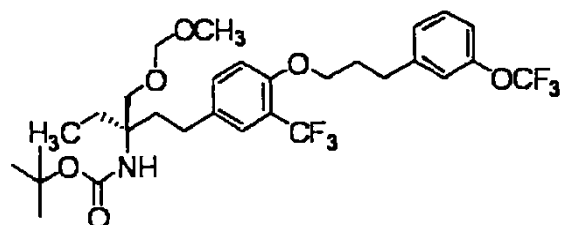
MS (ESI) m/z: 480 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,90 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,58-1,68 (2H, m), 1,71-1,79 (2H, m), 2,01-2,08 (2H, m), 2,58-2,62 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,47 (2H, brs), 4,04 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,50 (1H, brs), 7,15-7,18 (3H, m), 7,25 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,40-7,50 (3H, m), 7,93 (3H, brs).

20 **Ejemplo 220**

Clorhidrato de (R)-2-amino-2-etil-4-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol

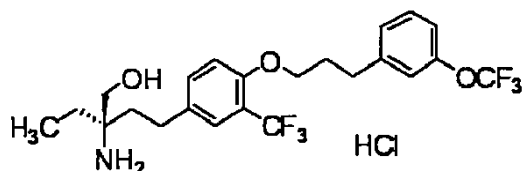
(220-1) Síntesis de éster t-butilico de ácido (R)-(1-etil-1-(metoximetoxi)metil-3-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}propil)carbámico (compuesto 220-1)



A una solución del compuesto 206-1-1 (300 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron carbonato de potasio (268 mg) y el compuesto 58-3 (221 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objeto (450 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0,90 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,45 (9H, s), 1,68-1,83 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,07-2,15 (2H, m), 2,53-2,58 (2H, m), 2,86 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,40 (3H, s), 3,58 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,64 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,98 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,61 (1H, brs), 4,64 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,02-7,05 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,26-7,30 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 1,8 Hz).

35 **(220-2) Síntesis de clorhidrato de (R)-2-amino-2-etil-4-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol (compuesto 220-2)**



A una solución del compuesto 220-1 (450 mg) en etanol (15 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (350 mg) en forma de un polvo blanco.

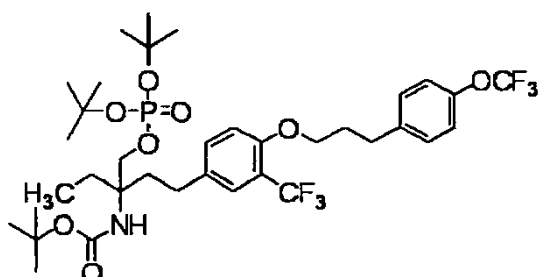
MS (ESI) m/z: 480 [M+H]

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0,90 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,58-1,68 (2H, m), 1,71-1,79 (2H, m), 2,01-2,08 (2H, m), 2,57-2,62 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,47 (2H, brs), 4,04 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,49 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,15-7,18 (3H, m), 7,25 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,40-7,49 (3H, m), 7,91 (3H, brs).

Ejemplo 221

10 **Éster mono(2-amino-2-etil-4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxil-3-trifluorometilfenil]butílico} de ácido fosfórico**

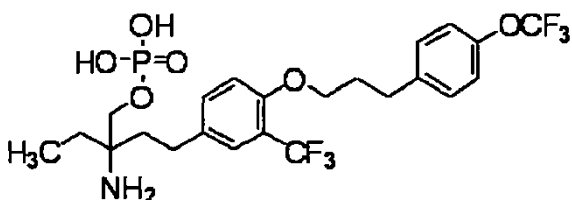
(221-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (1-di(t-butil)fosforiloximetil-1-etil-3-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxil-3-trifluorometilfenil]propil}carbámico (compuesto 221-1)



- 15 A una solución del compuesto 217-2 (290 mg) en metanol (10 ml) se añadieron trietilamina (0,237 ml) y di-t-butil-dicarbonato (244 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. Por otra parte, a la mezcla de reacción se añadió di-t-butil-dicarbonato (122 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un compuesto amino-protegido
- 20 en forma de un aceite incoloro (290 mg). El aceite incoloro (290 mg) se disolvió en un disolvente mixto de cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml). A esta solución se añadieron 1H-tetrazol (70 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,299 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, solución de decano con contenido de hidropéroxido de t-butilo (5-6 M, 0,300 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (370 mg) en forma de un aceite incoloro.

- 30 $^1\text{H-RMN}$ (CD $_3$ OD) δ (ppm): 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,50 (9H, s), 1,51 (9H, s), 1,65-1,83 (3H, m), 1,87-2,01 (1H, m), 2,07-2,12 (2H, m), 2,60 (2H, t, J = 8,5 Hz), 2,85 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,02 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,05-4,15 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,40 (1H, brs).

(221-2) Síntesis de éster mono(2-amino-2-etil-4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxil-3-trifluorometilfenil]butílico} de ácido fosfórico (compuesto 221-2)



- 35 El compuesto 221-1 (370 mg) se disolvió en cloruro de metileno (6 ml), dioxano con contenido de cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 3 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (3 ml), éter dietílico (3 ml) y óxido de propileno (5 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objeto (47 mg) en forma de un sólido blanco.

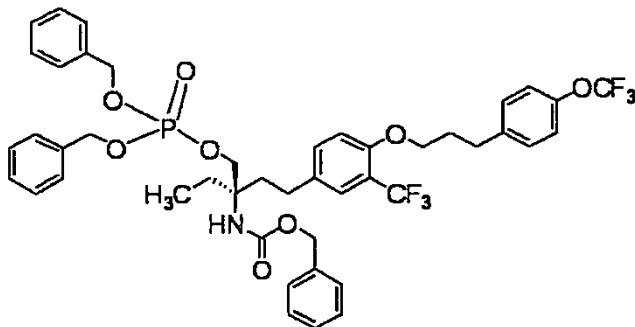
- 40 MS (ESI) m/z: 560 [M+H]

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,03 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,72-2,01 (4H, m), 2,06-2,13 (2H, m), 2,57-2,75 (2H, m), 2,86 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,89-3,97 (2H, m), 4,03 (2H, t, J = 5,8 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, brs).

Ejemplo 222

5 Éster mono(2-amino-2-etil-4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butílico} de ácido (R)-fosfórico

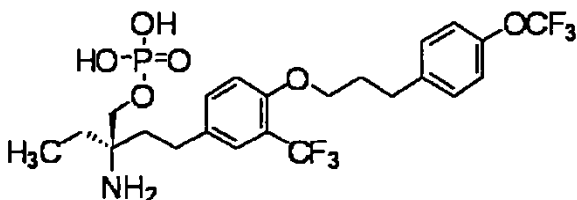
(222-1) Síntesis de éster bencilico del ácido (R)-(1-(dibencil)fosforiloximetil-1-etil-3-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}propil)carbámico (compuesto 222-1)



10 Una mezcla de compuesto 218-2 (260 mg), acetato de etilo (15 ml), solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (15 ml) y cloruro de benciloxicarbonilo (0,098 ml) se agitó en un estado bicapa a temperatura ambiente durante 16 h. Por otra parte, el cloruro de benciloxicarbonilo (0,182 ml) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa separada de acetato de etilo y la capa de acetato de etilo obtenida por extracción se combinaron, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un compuesto amino-prottegido en forma de un aceite incoloro (160 mg). El aceite incoloro (160 mg) se disolvió en un disolvente mixto de cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml). A esta solución se añadieron 1H-tetrazol (37 mg) y diisopropilfosforamidita de dibencilo (0,194 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, ácido m-cloroperbenzoico (con contenido del 25% de agua, 96 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (270 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 0,85 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,58-1,78 (3H, m), 1,85-1,98 (1H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 2,44-2,51 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,00 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,15-4,24 (2H, m), 5,02-5,05 (6H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,23-7,41 (19H, m).

30 (222-2) Síntesis de éster mono(2-amino-2-etil-4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butílico} de ácido (R)-fosfórico (compuesto 222-2)



El compuesto 222-1 (270 mg) se disolvió en metanol (10 ml), paladio sobre carbón al 10% (150 mg) se añadió y el recipiente de reacción se purgó con hidrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 6,5 h, el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró y etanol (3 ml) y agua (10 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con agua para dar el producto objeto (110 mg) en forma de un sólido blanco.

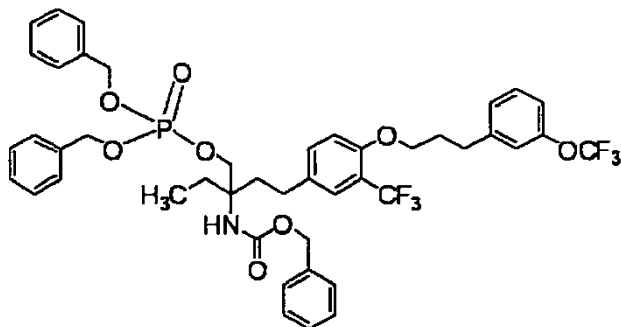
MS (ESI) m/z: 560 [M+H]

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,03 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,72-2,01 (4H, m), 2,02-2,13 (2H, m), 2,57-2,75 (2H, m), 2,86 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,92 (2H, brs), 4,03 (2H, t, J = 5,5 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,47 (1H, brs).

Ejemplo 223

Éster mono(2-amino-2-etil-4-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butílico) de ácido fosfórico

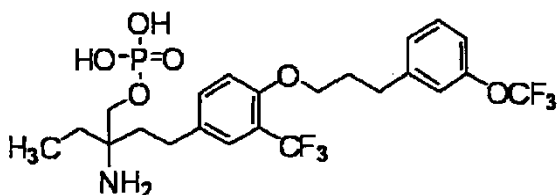
5 **(223-1) Síntesis de éster bencílico del ácido (1-(dibencil)fosforiloximetil-1-etil-3-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}propil)carbámico (compuesto 223-1)**



Una mezcla de compuesto 219-2 (450 mg), acetato de etilo (15 ml), solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (15 ml) y cloruro de benciloxycarbonilo (0,168 ml) se agitó en un estado bicapa a temperatura ambiente durante 16 h. Por otra parte, cloruro de benciloxycarbonilo (0,182 ml) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. La capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa separada de acetato de etilo y la capa de acetato de etilo obtenida por extracción se combinaron, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un compuesto amino-prottegido en forma de un aceite incoloro (360 mg). El aceite incoloro (360 mg) se disolvió en un disolvente mixto de cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml). A esta solución se añadieron 1H-tetrazol (63 mg) y diisopropilfosforamida de dibencilo (0,397 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, ácido m-cloroperbenzoico (con contenido del 25% de agua, 217 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (640 mg) en forma de un aceite incoloro.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 0,85 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,58-1,75 (3H, m), 1,87-1,96 (1H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 2,45-2,50 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,99 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,14-4,26 (2H, m), 4,99-5,02 (6H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,07-7,12 (2H, m), 7,19-7,38 (19H, m).

(223-2) Síntesis de éster mono(2-amino-2-etil-4-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butílico) de ácido fosfórico (compuesto 223-2)



30 El compuesto 223-1 (640 mg) se disolvió en metanol (10 ml), paladio sobre carbón al 10% (300 mg) se añadió y el recipiente de reacción se purgó con hidrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 h, el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró y etanol (5 ml) y agua (10 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con agua para dar el producto objeto (310 mg) en forma de un sólido blanco.

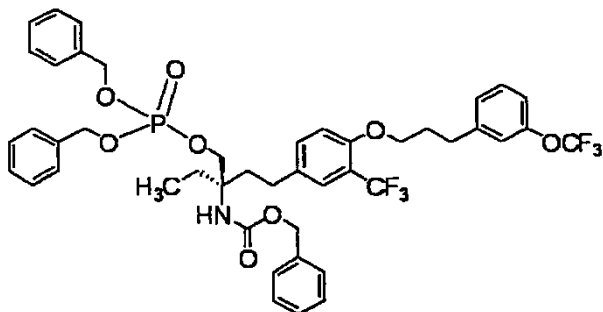
MS (ESI) m/z: 560 [M+H]

35 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,03 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,72-2,02 (4H, m), 2,06-2,13 (2H, m), 2,57-2,75 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,88-3,97 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 5,8 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,05-7,11 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,47 (1H, brs).

Ejemplo 224

Éster mono(2-amino-2-etil-4-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butílico) de ácido (R)-fosfórico

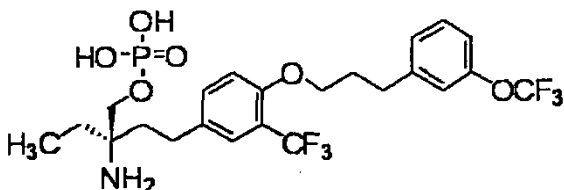
5 **(224-1) Síntesis de éster bencilico del ácido (R)-(1-(dibencil)fosforiloximetil-1-etil-3-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}propil)carbámico (compuesto 224-1)**



Una mezcla de compuesto 220-2 (280 mg), acetato de etilo (15 ml), solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (15 ml) y cloruro de benciloxicarbonilo (0,106 ml) se agitó en un estado bicapa a temperatura ambiente durante 18 h. Por otra parte, cloruro de benciloxicarbonilo (0,050 ml) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa separada de acetato de etilo y la capa de acetato de etilo obtenida por extracción se combinaron, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un compuesto amino-prottegido en forma de un aceite incoloro (340 mg). El aceite incoloro (340 mg) se disolvió en un disolvente mixto de cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml). A esta solución se añadieron 1H-tetrazol (76 mg) y diisopropilfosforamidita de dibencilo (0,403 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, ácido m-cloroperbenzoico (con contenido del 25% de agua, 200 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (390 mg) en forma de un aceite incoloro.

1H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 0,85 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,58-1,75 (3H, m), 1,87-1,96 (1H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 2,45-2,50 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,99 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,14-4,26 (2H, m), 4,99-5,02 (6H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,07-7,12 (2H, m), 7,19-7,38 (19H, m).

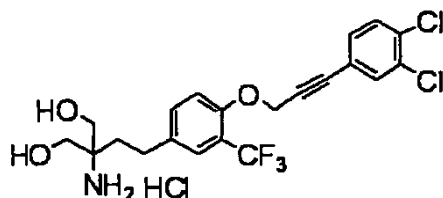
25 **(224-2) Síntesis de éster mono(2-amino-2-etil-4-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butílico) de ácido (R)-fosfórico (compuesto 224-2)**



El compuesto 224-1 (390 mg) se disolvió en metanol (10 ml), paladio sobre carbón al 10% (200 mg) se añadió y el recipiente de reacción se purgó con hidrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró y etanol (3 ml) y agua (10 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con agua para dar el producto objeto (205 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 560 [M+H]

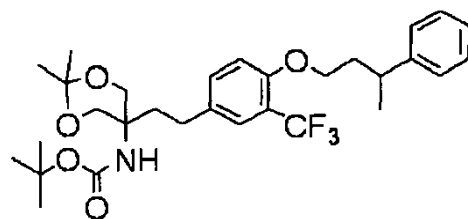
35 1H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 1,03 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,72-2,02 (4H, m), 2,06-2,13 (2H, m), 2,57-2,75 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,88-3,97 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 5,8 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,05-7,11 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, brs).

Ejemplo 225**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3,4-diclorofenil)-2-propiniloxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(225-1) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3,4-diclorofenil)-2-propiniloxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 225-1)**

Trifenilfosfina (525 mg) se disolvió en THF (3,5 ml), éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico (solución toluénica al 40%, 1,05 ml) y compuesto 38-1 (402 mg) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (420 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó en crudo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo). El aceite incoloro obtenido se disolvió en solución 2 M de ácido clorhídrico - etanol (5 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se purificó por HPLC, el residuo obtenido se convirtió en clorhidrato por adición de cloruro de hidrógeno con contenido del acetato de etilo (4 mol/l, 2 ml) y el precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (15 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 462 [M+H]

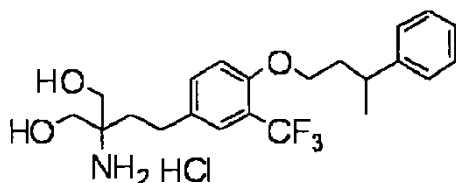
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 2,59-2,64 (2H, m), 3,51 (4H, d, J = 5,0 Hz), 5,21 (2H, s), 5,39 (2H, t, J = 5,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,50-7,51 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,67 (3H, brs).

20 Ejemplo 226**Clorhidrato de 2-amino-2-{2-[4-(3-fenilbutoxi)-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol****(226-1) Síntesis de éster t-butílico de ácido (2,2-dimetil-5-{2-[4-(3-fenilbutoxi)-3-trifluorometilfenil]etil}-1,3-dioxan-5-il)carbámico (compuesto 226-1)**

Trifenilfosfina (525 mg) se disolvió en THF (3,5 ml), éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico (solución toluénica al 40%, 1,05 ml) y 3-fenil-1-butanol (0,24 ml) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (420 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (425 mg) en forma de un polvo blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,25 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,31 (3H, s), 1,32 (3H, s), 1,39 (9H, s), 1,89-2,06 (4H, m), 2,43-2,47 (2H, m), 2,94-2,99 (1H, m), 3,65 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,79-3,88 (3H, m), 3,96-4,01 (1H, m), 6,64 (1H, brs), 7,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,16-7,22 (3H, m), 7,28 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,37 (1H, s).

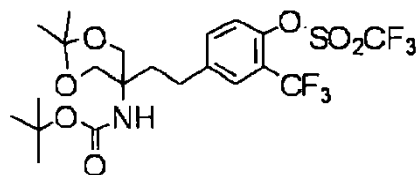
35

(226-2) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-{2-[4-(3-fenilbutoxi)-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol (compuesto 226-2)

El compuesto 226-1 (425 mg) se disolvió en solución 2 M de ácido clorhídrico - etanol (5 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (120 mg) en forma de un polvo blanco.

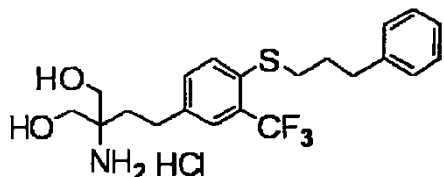
MS (ESI) m/z : 412 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,25 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,73-1,77 (2H, m), 1,91-2,07 (2H, m), 2,57-2,62 (2H, m), 2,92-3,01 (1H, m), 3,51 (4H, d, J = 5,2 Hz), 3,80-3,85 (1H, m), 3,97-4,02 (1H, m), 5,40 (2H, t, J = 5,2 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,16-7,22 (3H, m), 7,27-7,31 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,6, 1,6z), 7,46 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,85 (3H, brs).

Ejemplo 227**Clorhidrato de 2-amino-2-{2-[4-(3-fenilpropiltio)-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol****(227-1) Síntesis de éster t-butilico de ácido {2,2-dimetil-5-[2-(4-trifluorometansulfonilo-3-trifluorometilfenil)etil]-1,3-dioxan-5-il}carbámico (compuesto 227-1)**

A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (2,00 g) en cloruro de metileno (30 ml) se añadió piridina (1,85 ml), una solución de anhídrido trifluorometansulfónico (0,963 ml) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 5 h. Por otra parte, una solución de anhídrido trifluorometansulfónico (0,482 ml) en cloruro de metileno (3 ml) se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objeto (2,46 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,44 (3H, s), 1,45 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,91-2,04 (2H, m), 2,62-2,67 (2H, m), 3,72 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,89 (2H, d, J = 11,7 Hz), 5,04 (1H, brs), 7,39 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,55 (1H, d, J = 1,7 Hz).

(227-2) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-{2-[4-(3-fenilpropiltio)-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol (compuesto 227-2)

A una solución de bromuro de 3-fenilpropilo (1,08 g) en etanol (8 ml) se añadió hidrosulfuro de sodio (0,871 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo con éter dietílico, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 3-fenilpropanotiol. A una solución del 3-fenilpropanotiol obtenido en dioxano (15 ml) se añadieron el compuesto 227-1 (500 mg), diisopropilamina (0,327 ml), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (27 mg) y aducto de tris(dibencilidenoacetona)paladio (0)-cloroformo (24 mg) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar una mezcla de éster t-butilico de

ácido (2,2-dimetil-5-{2-[4-(3-fenilpropiltio)-3-trifluorometilfenil]etil}-1,3-dioxan-5-il)carbámico y un material de partida (compuesto 227-1). Nuevamente, se preparó 3-fenilpropanotiol en la misma cantidad que antes y la operación antes mencionada se repitió usando la mezcla de éster t-butílico de ácido (2,2-dimetil-5-{2-[4-(3-fenilpropiltio)-3-trifluorometilfenil]etil}-1,3-dioxan-5-il)carbámico y el material de partida obtenido arriba en vez del compuesto 227-1 para dar éster t-butílico de ácido (2,2-dimetil-5-{2-[4-(3-fenilpropiltio)-3-trifluorometilfenil]etil}-1,3-dioxan-5-il)carbámico en forma de un aceite amarillo pálido. El aceite amarillo pálido se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se lavó con éter dietílico para dar un sólido amarillo pálido. El sólido amarillo pálido se purificó por HPLC, el residuo obtenido se convirtió en clorhidrato por adición de éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 15 ml) y el precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (90 mg) en forma de un polvo blanco.

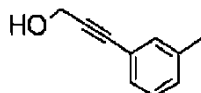
MS (ESI) m/z: 414 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,75-1,80 (2H, m), 1,82-1,88 (2H, m), 2,63-2,72 (4H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,52 (4H, d, J = 5,0 Hz), 5,41 (2H, t, J = 5,2 Hz), 7,16-7,20 (3H, m), 7,25-7,31 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,59 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,87 (3H, brs).

Ejemplo 228

Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-metilfenil)-2-propiniloxi]-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol

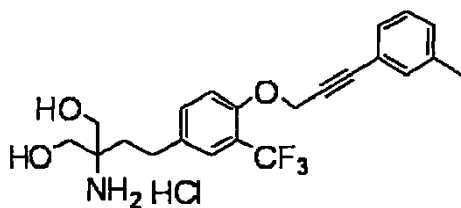
(228-1) Síntesis de 3-(3-metilfenil)-2-propin-1-ol (compuesto 228-1)



Una mezcla de 3-metilyodobenceno (25,1 g), yoduro de cobre (I) (440 mg), trifenilfosfina (1,50 g), aducto de tris(dibencilidienacetona)dipaladio (0) y cloroformo (2,39 g), alcohol propargílico (7,50 ml), diisopropiletilamina (80,0 ml) y tetrahidrofurano (230 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (8,6 g) en forma de un aceite marrón.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,29 (3H, s), 4,29 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,32 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,17-7,28 (4H, m).

(228-2) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-metilfenil)-2-propiniloxi]-3-trifluorometilfenil]etil}propano-1,3-diol (compuesto 228-2)



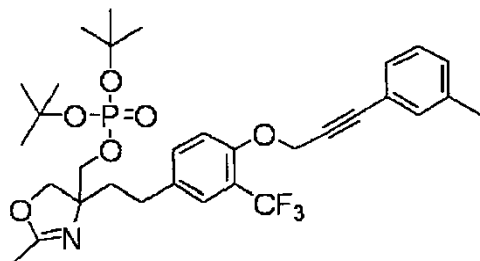
La trifenilfosfina (525 mg) se disolvió en THF (3,5 ml), éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico (solución toluénica al 40%, 1,05 ml) y el compuesto 228-1 (293 mg) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El compuesto del Ejemplo de referencia 2-6 (420 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó en crudo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo). El aceite amarillo obtenido se disolvió en solución 2 M de ácido clorhídrico - etanol (10 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objeto (230 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 408 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,79 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,59-2,63 (2H, m), 3,51 (4H, d, J = 5,1 Hz), 5,18 (2H, s), 5,40 (2H, t, J = 5,2 Hz), 7,21-7,30 (4H, m), 7,37 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,50-7,52 (2H, m), 7,78 (3H, brs).

Ejemplo 229**2-amino-4-{4-[3-(3-metilfenil)-2-propiniloxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol**

(229-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-(2-{4-[3-(3-metilfenil)-2-propiniloxi]-3-trifluorometilfenil}etil)-2-oxazolona (compuesto 229-1)



5

A una solución del compuesto 228-2 (170 mg) en N,N-dimetilformamida (3,8 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,20 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,10 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. The obtained brown oil se disolvió en un disolvente mixto de cloruro de metileno (3,8 ml) y acetonitrilo (3,5 ml). A esta solución se añadieron 1H-tetrazol (67 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,27 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. 1H-Tetrazol (38 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,13 ml) luego se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió con hielo, hidropéroxido de t-butilo con contenido de solución de decano (5-6 M, 0,38 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 min. La solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto objeto (122 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

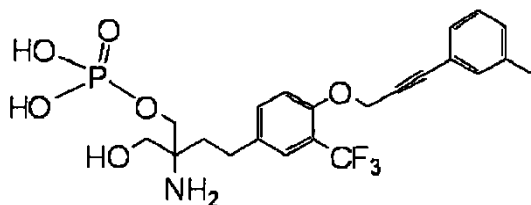
10

15

20

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,38 (9H, s), 1,39 (9H, s), 1,69-1,83 (2H, m), 1,89 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,47-2,54 (1H, m), 2,59-2,67 (1H, m), 3,75-3,82 (2H, m), 4,06-4,12 (2H, m), 5,17 (2H, s), 7,20-7,29 (4H, m), 7,33 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,49-7,52 (2H, m).

(229-2) Síntesis de 2-amino-4-{4-[3-(3-metilfenil)-2-propiniloxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 229-2)



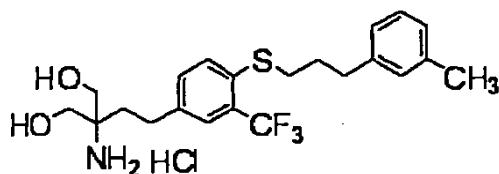
25

El compuesto 229-1 (122 mg) se disolvió en etanol (5 ml), el ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. El disolvente se concentró a presión reducida y metanol (1 ml) y agua (3 ml) se añadieron al residuo. El polvo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con metanol para dar el producto objeto (50 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 488 [M+H]

30

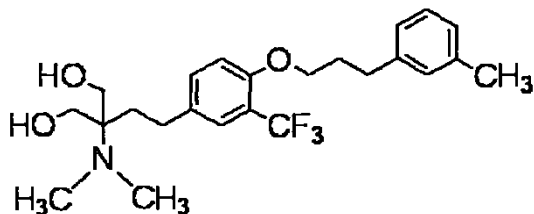
$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,94-2,00 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,64-2,77 (2H, m), 3,70 (2H, s), 3,97-4,05 (2H, m), 5,05 (2H, s), 7,17 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,17-7,22 (4H, m), 7,31 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,49-7,51 (2H, m).

Ejemplo 230**Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-metilfenil)propiltio]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(230-1) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-metilfenil)propiltio]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 230-1)**

A una solución del compuesto 15-2 (0,967 g) en etanol (10 ml) se añadieron hidrosulfuro de sodio (0,729 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 3-(3-metilfenil)propanotiol. A una solución del 3-(3-metilfenil)propanotiol obtenido en dioxano (15 ml) se añadieron el compuesto 227-1 (500 mg), diisopropilamina (0,327 ml), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (27 mg) y aducto de tris(dibencilidenacetona)paladio (0)-cloroformo (24 mg) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar una mezcla de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(3-metilfenil)propiltio]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico y un material de partida (compuesto 227-1). Nuevamente, se preparó 3-(3-metilfenil)propanotiol en la misma cantidad que antes y la operación antes mencionada se repitió usando la mezcla de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(3-metilfenil)propiltio]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico y el material de partida obtenido con anterioridad en vez del compuesto 227-1 para dar éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(3-metilfenil)propiltio]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico en forma de un aceite amarillo pálido. El aceite amarillo pálido se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se lavó con éter dietílico para dar un sólido amarillo pálido. El sólido amarillo pálido se purificó por HPLC, el residuo obtenido se convirtió en clorhidrato por adición de éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 15 ml) y el precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (115 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 428 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,75-1,86 (4H, m), 2,26 (3H, s), 2,62-2,68 (4H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,51 (4H, d, J = 5,1 Hz), 5,39 (2H, t, J = 5,1 Hz), 6,94-7,01 (3H, m), 7,16 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,58 (1H, brs), 7,78 (3H, brs).

Ejemplo 231**2-dimetilamino-2-(2-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol****(231-1) Síntesis de 2-dimetilamino-2-(2-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 231-1)**

A una solución del compuesto 15-4 (0,470 g), formaldehído al 37% (10 ml), solución acuosa al 30% de ácido acético (1,5 ml) en acetonitrilo (15 ml) se añadió cianoborhidruro de sodio (0,301 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (30 ml) y acetonitrilo se evaporó a presión reducida. Al concentrado obtenido se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite incoloro. El aceite incoloro se purificó por HPLC para dar el producto objeto (210 mg) en forma de un aceite incoloro.

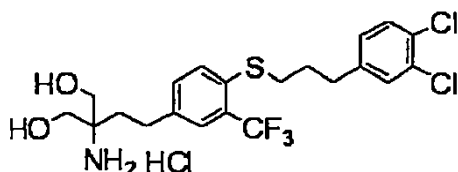
MS (ESI) m/z: 440 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,58-1,63 (2H, m), 1,95-2,03 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,33 (6H, s), 2,52-2,57 (2H, m), 2,70 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,44 (2H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,52 (2H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,03 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 4,37 (2H, brs), 6,96-7,01 (3H, m), 7,11 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,39-7,41 (2H, m).

Ejemplo 232

5 Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propiltio]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

(232-1) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propiltio]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 232-1)



A una solución del compuesto 38-3 (0,500 g) en etanol (8 ml) se añadió hidrosulfuro de sodio (0,300 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 3-(3,4-diclorofenil)propanotiol. A una solución del 3-(3,4-diclorofenil)propanotiol obtenido en dioxano (15 ml) se añadieron compuesto 227-1 (500 mg), diisopropilamina (0,327 ml), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (27 mg) y aducto de tris(dibencilidenacetona)paladio (0)-cloroformo (24 mg) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar una mezcla de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propiltio]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico y un material de partida (compuesto 227-1). Nuevamente, se preparó 3-(3,4-diclorofenil)propanotiol en la misma cantidad que antes y la operación antes mencionada se repitió usando la mezcla de éster t-butílico de ácido [5-(2-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propiltio]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico y el material de partida obtenido con anterioridad en vez del compuesto 227-1 para dar [5-(2-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propiltio]-3-trifluorometilfenil}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbámico éster t-butílico de ácido en forma de un sólido amarillo pálido. El sólido amarillo pálido se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se lavó con éter dietílico para dar un sólido amarillo pálido. El sólido amarillo pálido se purificó por HPLC, el residuo obtenido se convirtió en clorhidrato por adición de éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 15 ml) y el precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (65 mg) en forma de un polvo blanco.

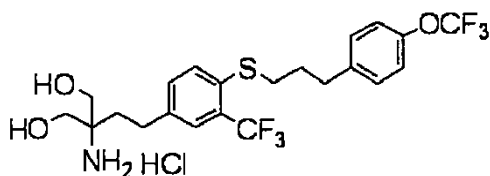
MS (ESI) m/z : 482 [M+H]

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,75-1,79 (2H, m), 1,80-1,89 (2H, m), 2,63-2,68 (2H, m), 2,71 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,02 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,52 (4H, d, $J = 5,0$ Hz), 5,39 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 7,19 (1H, dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz), 7,44-7,47 (2H, m), 7,52-7,59 (3H, m), 7,79 (3H, brs).

Ejemplo 233

35 Clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propiltio]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol

(233-1) Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propiltio]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol (compuesto 233-1)



A una solución del compuesto 52-3 (0,500 g) en etanol (8 ml) se añadió hidrosulfuro de sodio (0,284 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo con éter dietílico, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 3-(4-trifluorometoxifenil)propanotiol. A una solución del 3-(4-trifluorometoxifenil)propanotiol obtenido en dioxano (15 ml) se añadieron el compuesto 227-1 (500 mg), diisopropilamina (0,327 ml), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (27 mg) y aducto de tris(dibencilidenacetona)paladio (0)-cloroformo (24 mg) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar

una mezcla de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propiltio]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico y un material de partida (compuesto 227-1). Nuevamente, se preparó 3-(4-trifluorometoxifenil)propanotiol en la misma cantidad que antes y la operación antes mencionada se repitió usando la mezcla de éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propiltio]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico y el material de partida obtenido con anterioridad en vez del compuesto 227-1 para dar éster t-butílico de ácido [2,2-dimetil-5-(2-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propiltio]-3-trifluorometilfenil}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico en forma de un aceite amarillo. El aceite amarillo se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se lavó con éter dietílico para dar un sólido amarillo pálido. El sólido amarillo pálido se purificó por HPLC, el residuo obtenido se convirtió en clorhidrato por adición de éter con contenido de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 15 ml) y el precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto objeto (100 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 498 [M+H]

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,76-1,81 (2H, m), 1,82-1,89 (2H, m), 2,65-2,69 (2H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (4H, d, J = 5,2 Hz), 5,41 (2H, t, J = 5,2 Hz), 7,25-7,32 (4H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,59 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,86 (3H, brs).

Ejemplo experimental 1: Evaluación de la acción reductora en ratones de la cantidad de linfocitos de sangre periférica

El compuesto de la presente invención se disolvió o se suspendió en el 20% de ciclodextrina (fabricado por Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.) y se administró por vía intraperitoneal a ratones machos BALB/cAnNCrj de 7 a 10 semanas de edad (Charles River Laboratories Japan, Inc.) en una dosis de 0,001 - 10 mg/kg de peso corporal. Después de 24 h de la administración del compuesto de la presente invención, se extrajo sangre periférica (aproximadamente 0,3 ml) de la poscava de los ratones usando una jeringa de tuberculina (fabricada por TERUMO CORPORATION) tratados con heparina sódica (fabricada por Novo Nordisk Pharma Led.) bajo anestesia de éter, se hemolizaron 0,1 ml de la sangre usando un aparato de tratamiento automático de hemólisis (TQ-Prep, fabricado por Beckman Coulter Inc.) y se contó la cantidad de linfocitos usando un citómetro de flujo (CYTOMICS FC 500, fabricado por Beckman Coulter Inc.) y de acuerdo con un método de compuertas usando Flow-Count™ Fluorospheres (fabricadas por Beckman Coulter Inc.), que son partículas estándar en cantidades conocidas, como un estándar interno y la dispersión hacia adelante y lateral del rayo láser como un índice. La dosis necesaria para reducir el recuento de linfocitos del grupo de vehículo (100%) en un 50% se calculó y se usó como valor de ED₅₀ (mg/kg de peso corporal). Los resultados se muestran más abajo.

Tabla 1

Compuesto de ensayo	ED ₅₀ (mg/kg de peso corporal)
Compuesto 11-4	0,06
Compuesto 12-4	0,04
Compuesto 15-4	0,03
Compuesto 38-5	0,07
Compuesto 52-5	0,08
Compuesto 58-5	0,06
Compuesto 68-4	0,04
Compuesto 89-2	0,04
Compuesto 100-2	0,07
Compuesto 101-2	0,10
Compuesto 204-1	0,005
Compuesto 206-3	0,02

Ejemplo experimental 2: Evaluación de la acción reductora en ratas de la cantidad de linfocitos de sangre periférica

El compuesto de la presente invención se disolvió o se suspendió en solución al 0,5% de hidroxipropilmetilcelulosa (fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y se administró por vía oral a ratas hembras F344 de 6 a 10 semanas de edad (Charles River Laboratories Japan, Inc.) en una dosis de 0,001 - 10 mg/kg de peso corporal. Después de 24 h de la administración del compuesto de la presente invención, se extrajo la sangre periférica (aproximadamente 0,5 ml) de la poscava de las ratas usando una jeringa de tuberculina (fabricada por TERUMO CORPORATION) tratadas con heparina sódica (fabricada por Novo Nordisk Pharma Led.) bajo anestesia de éter. Se hemolizaron 0,1 ml de la sangre usando un aparato de tratamiento automático de hemólisis (TQ-Prep, fabricado por Beckman Coulter Inc.) y se contó la cantidad de linfocitos usando un citómetro de flujo (CYTOMICS FC 500, fabricado por Beckman Coulter Inc.) y de acuerdo con un método de compuertas usando Flow-Count™ Fluorospheres (fabricadas por Beckman Coulter Inc.), que son partículas estándar en cantidades conocidas, como un estándar interno y la dispersión hacia adelante y lateral del rayo láser como un índice. La dosis necesaria para reducir el recuento de linfocitos del grupo de vehículo (100%) en un 50% se calculó y se usó como valor de ED₅₀ (mg/kg de peso corporal). Los resultados se muestran más abajo.

Tabla 2

Compuesto de ensayo	ED ₅₀ (mg/kg de peso corporal)
Compuesto 11-4	0,09
Compuesto 12-4	0,11
Compuesto 15-4	0,05
Compuesto 29-1	0,03
Compuesto 32-1	0,02
Compuesto 38-5	0,07
Compuesto 52-5	0,05
Compuesto 58-5	0,07
Compuesto 68-4	0,09
Compuesto 89-2	0,06
Compuesto 100-2	0,07
Compuesto 204-1	0,03
Compuesto 206-3	0,05
Compuesto 218-2	0,03
Compuesto 220-2	0,03

Ejemplo experimental 3: Acción sobre la frecuencia cardíaca en ratas

Se anestesiaron ratas machos Crl:CD(SD) por administración intraperitoneal de Nembutal (fabricado por Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.) y un sensor de presión conectado con un transmisor telemétrico (TL11M2-C50-PTX, fabricado por Data Sciences International) se insertó en la aorta abdominal y se colocó un transmisor por vía subcutánea en el abdomen. Se registraron los datos de presión sanguínea y la frecuencia cardíaca data por medio de un software analítico (Dataquest A.R.T., fabricado por Data Sciences International) a través de un receptor (RPC-

1, fabricado por Data Sciences International). Después de la confirmación de recuperación del ritmo circadiano de la frecuencia cardíaca, las ratas se sometieron al experimento. El compuesto de la presente invención se suspendió en 0,5% de hidroxipropilmetilcelulosa (fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y se administró por vía oral. La frecuencia cardíaca se midió 72 h antes de la administración hasta 24 h después de la administración. El compuesto 11-4, el compuesto 12-4, el compuesto 15-4, el compuesto 38-5 y el compuesto 52-5 no reducían la frecuencia cardíaca de las ratas hasta la dosis de 30 mg/kg de peso corporal. El compuesto 204-1 no reducía la frecuencia cardíaca de las ratas hasta la dosis de 10 mg/kg de peso corporal.

Ejemplo experimental 4: Acción sobre la frecuencia cardíaca en ratas bajo anestesia

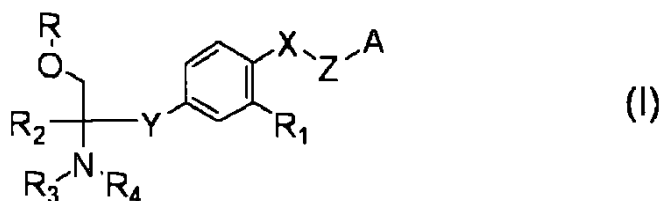
Se anestesiaron ratas machos Sprague-Dawley (IGS) por administración intraperitoneal de Nembutal (fabricado por Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.) y se fijaron en la posición dorsal. Los electrodos se montaron en cuatro miembros y se midió el electrocardiograma de acuerdo con Standard Limb Lead II usando un amplificador de electrocardiogramas (AC-601G, fabricado por NIHON KOHDEN CORPORATION). Con la onda electrocardiográfica como disparador, se midió la frecuencia cardíaca con una unidad instantánea de frecuencia cardíaca (AT-601G, fabricada por NIHON KOHDEN CORPORATION). El compuesto de ensayo se disolvió en 20% de ciclodextrina (fabricado por Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.) y se administró por vía intravenosa en una dosis de 0,001 - 10 mg/kg de peso corporal durante 30 seg. La frecuencia cardíaca se midió antes de la administración y 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 15 minutos después de la administración. El compuesto 132-2, el compuesto 153-2, el compuesto 158-2, el compuesto 168-2, el compuesto 192-2, el compuesto 193-2, el compuesto 209-2, el compuesto 221-2 y el compuesto 223-2 no reducían la frecuencia cardíaca de la rata en un 20% o más hasta la dosis de 0,03 mg/kg de peso corporal en comparación con el valor antes de la administración.

De los resultados de los Ejemplos experimentales 1 y 2 antes mencionados, si bien el compuesto de la presente invención tiene una acción superior de disminución de los linfocitos en la sangre periférica, se espera que sea superior en la acción inmunosupresora, acción supresora de rechazos o acción supresora de alergias y efectivo para el tratamiento o la prevención de enfermedades autoinmunes; prevención o supresión de resistencia o rechazo agudo o rechazo crónico de trasplantes de un órgano o tejido; tratamiento o prevención de enfermedad de injerto versus huésped (GvH) causada por trasplante de médula ósea; o tratamiento o prevención de una enfermedad alérgica. De los resultados del Ejemplo experimental 3 y el Ejemplo experimental 4 antes mencionados, además, se considera que el compuesto de la presente invención muestra reducidos efectos colaterales tales como bradicardia, y similares.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de amina representado por la siguiente fórmula (I)



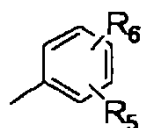
5 en donde R es un átomo de hidrógeno o $P(=O)(OH)_2$, X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y es -
 CH₂CH₂- o -CH=CH-, Z es alquileo que tiene 1 a 5 átomos de carbono, alquenileno que tiene 2 a 5 átomos de
 10 carbono o alquinileno que tiene 2 a 5 átomos de carbono, R₁ es trifluorometilo, R₂ es alquilo que tiene 1 a 4 átomos
 de carbono, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o átomo de halógeno, R₃ y R₄ son
 opcionalmente iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene 1 a 4 átomos de
 15 carbono y A es arilo opcionalmente sustituido que tiene 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo opcionalmente
 sustituido que tiene 5 a 10 átomos constituyentes del anillo, que contiene, como átomos constituyentes del anillo, 1 ó
 2 átomos de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, cicloalquilo opcionalmente sustituido que
 tiene 3 a 7 átomos de carbono, que está opcionalmente condensado con benceno opcionalmente sustituido o
 heterocicloalquilo que tiene 5 a 7 átomos constituyentes del anillo, que contiene, como átomos constituyentes del
 anillo, opcionalmente sustituidos, 1 ó 2 átomos de átomo de nitrógeno y átomo de oxígeno o una de sus sales por
 20 adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

2. El compuesto de amina de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es un átomo de oxígeno, R₃ es un átomo
 de hidrógeno y R₄ es un átomo de hidrógeno o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente
 aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

3. El compuesto de amina de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde A es arilo opcionalmente sustituido que
 25 tiene 6 a 10 átomos de carbono o heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene 5 a 9 átomos constituyentes del
 anillo, que contiene, como átomos constituyentes del anillo, 1 ó 2 átomos de átomo de azufre y átomo de oxígeno o
 una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

4. El compuesto de amina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde A no está sustituido o
 cuando tiene sustituyentes, la cantidad de los sustituyentes es 1 a 3, los sustituyentes son iguales o diferentes y
 25 cada uno es alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con un átomo de
 halógeno; alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;
 alquiltio que tiene 1 a 4 átomos de carbono; alquilsulfinilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono; alquilsulfonilo que
 tiene 1 a 4 átomos de carbono; alquilcarbonilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono; un átomo de halógeno; ciano;
 30 nitro; cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono; arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono; aralquiloxi que tiene
 7 a 14 átomos de carbono; o ariloxi que tiene 6 a 10 átomos de carbono; o alquileo que tiene 3 ó 4 átomos de
 carbono, que está opcionalmente sustituido con oxo o un átomo de halógeno, alquilenoxi que tiene 2 ó 3 átomos de
 carbono, que está opcionalmente sustituido con oxo o un átomo de halógeno o alquilendioxi que tiene 1 ó 2 átomos
 de carbono, que está opcionalmente sustituido con oxo o un átomo de halógeno, cada uno de los cuales está
 35 formado por dos sustituyentes de los anteriores en combinación o una de sus sales por adición de ácidos
 farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

5. El compuesto de amina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde A está representado
 por



40 en donde R₅ y R₆ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene 1 a 4
 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de
 carbono, que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un átomo de halógeno o una de sus sales
 por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

6. El compuesto de amina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde Z es trimetileno o una
 de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

45 7. El compuesto de amina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R₂ es hidroximetilo o
 una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

8. El compuesto de amina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R es un átomo de hidrógeno o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.
- 5 9. El compuesto de amina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el compuesto de la fórmula (I) es cualquiera de los siguientes a - z y aa - ff o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos:
- a. 2-amino-2-(2-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}etil)propano-1,3-diol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 10 b. 2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- c. 2-amino-2-(2-{3-trifluorometil-4-[3-(3-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}etil)propano-1,3-diol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- d. 2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-{3-trifluorometil-4-[3-(3-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 15 e. 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- f. 2-amino-4-{4-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 20 g. 2-amino-2-(2-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- h. 2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- i. 2-amino-2-(2-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 25 j. 2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- k. 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 30 l. 2-amino-2-(fosforiloximetil)-4-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- m. 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- n. 2-amino-4-{4-[3-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 35 o. (R)-2-amino-2-metil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- p. Éster mono(2-amino-2-metil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butílico) de ácido (R)-fosfórico o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 40 q. (R)-2-amino-2-etil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- r. Éster mono(2-amino-2-etil-4-{3-trifluorometil-4-[3-(4-trifluorometilfenil)propoxi]fenil}butílico) de ácido (R)-fosfórico o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- s. 2-amino-2-(2-{4-[3-(3-clorofenil)aliloxi]-3-trifluorometilfenil}etil)propano-1,3-diol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 45 t. 2-amino-4-{4-[3-(3-clorofenil)aliloxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)butanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- u. (E)-2-amino-2-{2-[4-(3-fenilpropoxi)-3-trifluorometilfenil]vinil}propano-1,3-diol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos

- v. (E)-2-amino-4-[4-(3-fenilpropoxi)-3-trifluorometilfenil]-2-(fosforiloximetil)-3-butenol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- w. (E)-2-amino-2-(2-{4-[3-(2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}vinil)propano-1,3-diol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 5 x. (E)-2-amino-4-{4-[3-(2-fluorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-(fosforiloximetil)-3-butenol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- y. (R)-2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-metilbutanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 10 z. Éster mono(2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-metilbutílico) de ácido fosfórico o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- aa. (R)-2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-etilbutanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- bb. Éster mono(2-amino-4-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}-2-etilbutílico) de ácido (R)-fosfórico o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 15 cc. (R)-2-amino-2-etil-4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- dd. Éster mono(2-amino-2-etil-4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butílico) de ácido (R)-fosfórico o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 20 ee. (R)-2-amino-2-etil-4-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butanol o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- ff. Éster mono(2-amino-2-etil-4-{4-[3-(3-trifluorometoxifenil)propoxi]-3-trifluorometilfenil}butílico) de ácido (R)-fosfórico o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.
- 25 **10.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 11.** La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, que se usa para el tratamiento o la prevención de una enfermedad autoinmune; prevención o supresión de resistencia o rechazo agudo o rechazo crónico de trasplantes de un órgano o tejido; tratamiento o prevención de enfermedad de injerto versus huésped (GvH) causada por trasplante de médula ósea; o tratamiento o prevención de una enfermedad alérgica.
- 30 **12.** La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad autoinmune es artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, encefalomielititis, lupus eritematoso sistémico, lupus nefritis, síndrome de nefrosis, psoriasis o diabetes mellitus de tipo I.
- 35 **13.** La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad alérgica es dermatitis atópica, rinitis alérgica o asma.
- 14.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos para usar en el tratamiento o la prevención de una enfermedad autoinmune; para la prevención o supresión de resistencia o rechazo agudo o rechazo crónico de trasplantes de un órgano o tejido; para el tratamiento o la prevención de enfermedad de injerto versus huésped (GvH) causada por trasplante de médula ósea; o para el tratamiento o la prevención de una enfermedad alérgica.
- 40 **15.** El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la enfermedad autoinmune es artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, encefalomielititis, lupus eritematoso sistémico, lupus nefritis, síndrome de nefrosis, psoriasis o diabetes mellitus de tipo I.
- 45 **16.** El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la enfermedad alérgica es dermatitis atópica, rinitis alérgica o asma.