

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 739**

51 Int. Cl.:

<b>A01N 47/10</b>	(2006.01)	<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/22</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/135</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/47</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4704</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/502</b>	(2006.01)		
<b>C07C 211/30</b>	(2006.01)		
<b>C07D 215/20</b>	(2006.01)		
<b>C07D 239/78</b>	(2006.01)		
<b>C07D 215/227</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2009 PCT/US2009/005898**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2010 WO2010051031**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2009 E 09823937 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2364089**

54 Título: **Análogos heterobíciclicos de 1-fosfato de esfingosina**

30 Prioridad:

**30.10.2008 US 109720 P**

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

**25.05.2017**

73 Titular/es:

**BIOGEN MA INC. (100.0%)  
 250 Binney Street  
 Cambridge, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 613 739 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Análogos heterobíclicos de 1-fosfato de esfingosina

5 **Antecedentes**

El 1-fosfato de esfingosina (S1P) es un mediador lisofosfolípido que provoca una variedad de respuestas celulares mediante la estimulación de 5 miembros de la familia de receptores del gen de diferenciación de células endoteliales (EDG). Los receptores EDG son receptores acoplados a proteína G (GPCR) y tras la estimulación propagan señales de segundo mensajero mediante la activación de subunidades alfa de proteína G ( $G_{\alpha}$ ) heterotriméricas y dímeros de beta-gamma ( $G_{\beta\gamma}$ ). En última instancia, esta señalización conducida por S1P da como resultado supervivencia celular, migración celular aumentada y, a menudo, mitogénesis. El reciente desarrollo de agonistas orientados a receptores de S1P ha proporcionado conocimientos respecto al papel de este sistema de señalización en la homeostasis fisiológica. Por ejemplo, el inmunomodulador FTY720 (2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol), que después de fosforilación es un agonista de 4 de los 5 receptores de S1P, reveló que mejorar el tono de S1P influye en el tráfico de linfocitos. Además, los antagonistas de receptor de tipo 1 de S1P ( $S1P_1$ ) causan derrames del endotelio capilar pulmonar, lo que sugiere que el S1P puede estar implicado en el mantenimiento de la integridad de la barrera endotelial en algunos lechos de tejido.

20 Se ha demostrado que el S1P induce muchos procesos celulares, incluyendo aquellos que dan como resultado agregación de plaquetas, proliferación celular, morfología celular, invasión de células tumorales, quimiotactismo de células endoteliales y angiogénesis. Por estas razones, los receptores de S1P son buenas dianas para aplicaciones terapéuticas tales como curación de heridas e inhibición del crecimiento tumoral.

25 El 1-fosfato de esfingosina señala células en parte a través de un conjunto de receptores acoplados a proteína G llamados  $S1P_1$ ,  $S1P_2$ ,  $S1P_3$ ,  $S1P_4$ , y  $S1P_5$  (antiguamente EDG1, EDG5, EDG3, EDG6 y EDG8). Los receptores EDG son receptores acoplados a proteína G (GPCR) y tras la estimulación propagan señales de segundo mensajero a través de la activación de subunidades alfa de proteína G ( $G_{\alpha}$ ) heterotriméricas y dímeros de beta-gamma ( $G_{\beta\gamma}$ ). Estos receptores comparten un 50-55 % de identidad de secuencia aminoacídica y se agrupan con otros tres receptores ( $LPA_1$ ,  $LPA_2$  y  $LPA_3$  (antiguamente EDG2, EDG4 and EDG7)) para el ácido lisofosfatídico (LPA) estructuralmente relacionado.

Se induce un desplazamiento conformacional en el receptor acoplado a proteína G (GPCR) cuando el ligando se une a ese receptor, causando el reemplazo de GDP por GTP en la subunidad  $\alpha$  de las proteínas G asociadas y la posterior liberación de las proteínas G en el citoplasma. La subunidad  $\alpha$  se disocia entonces de la subunidad  $\beta\gamma$  y cada subunidad puede entonces asociarse con proteínas efectoras, que activan segundos mensajeros que conducen a una respuesta celular. Dado el caso, el GTP en las proteínas G se hidroliza a GDP, y las subunidades de las proteínas G se reasocian entre sí y después con el receptor. La amplificación desempeña un papel importante en la ruta de GPCR general. La unión de un ligando a un receptor conduce a la activación de muchas proteínas G, cada una capaz de asociarse con muchas proteínas efectoras que conducen a una respuesta celular amplificada.

Los receptores de S1P hacen buenas dianas de fármacos porque los receptores individuales son tanto específicos de tejido como de respuesta. La especificidad de tejido de los receptores de S1P es deseable porque el desarrollo de un agonista o antagonista selectivo de un receptor localiza la respuesta celular en tejidos que contienen ese receptor, limitando los efectos secundarios indeseados. La especificidad de respuesta de los receptores de S1P es también importante porque permite el desarrollo de agonistas o antagonistas que inician o suprimen ciertas respuestas celulares sin afectar a otras respuestas. Por ejemplo, la especificidad de respuesta de los receptores de S1P podría permitir un mimético de S1P que inicie la agregación de plaquetas sin afectar a la morfología celular.

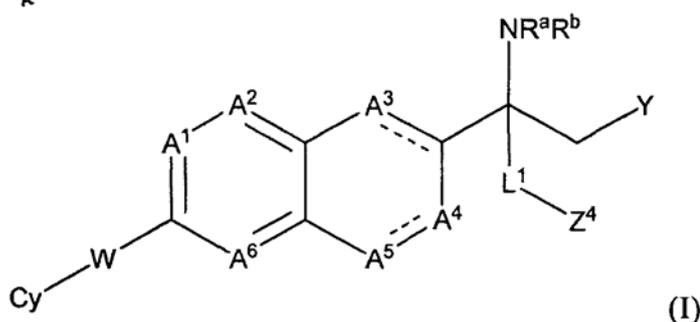
50 El 1-fosfato de esfingosina se forma como metabolito de esfingosina en su reacción con esfingosina cinasa y se almacena en abundancia en los agregados de plaquetas, donde existen altos niveles de esfingosina cinasa y carecen de esfingosina liasa. El S1P se libera durante la agregación de plaquetas, se acumula en el suero y se encuentra también en ascitis maligna. La biodegradación reversible de S1P procede lo más probablemente mediante hidrólisis por ectofosfohidrolasas, específicamente 1-fosfato de esfingosina fosfohidrolasas. La degradación irreversible de S1P está catalizada por la S1P liasa, procurando fosfato de etanolamina y hexadecenal.

Se describe una clase de compuestos agonistas de S1P en el documento PCT/US2008/073378 (publicado como WO 2009/0.23854).

Resumen

Actualmente, existe la necesidad de agentes novedosos, potentes y selectivos que sean agonistas de receptor de S1P y que tengan una potencia, selectividad y biodisponibilidad oral mejoradas. Además, existe la necesidad en la técnica de la identificación, así como la síntesis y uso, de dichos compuestos.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I):



10

en que A<sup>1</sup> puede ser -C(X<sup>1</sup>)=, -N=, -O-, -S- o un enlace; A<sup>2</sup> puede ser -C(X<sup>2</sup>)=, -N=, -O-, -S- o un enlace; A<sup>3</sup> puede ser -C(X<sup>3</sup>)(X<sup>3'</sup>)-, -C(X<sup>3</sup>)=, -NX<sup>3'</sup>-, -N=, -O- o -S-; A<sup>4</sup> es -C(X<sup>4</sup>)(X<sup>4'</sup>)-, -C(X<sup>4</sup>)=, -NX<sup>4'</sup>-, -N=, -O- o un enlace; A<sup>5</sup> puede ser -C(X<sup>5</sup>)(X<sup>5'</sup>)-, -C(X<sup>5</sup>)=, -NX<sup>5'</sup>-, -N=, -O- o -S- y A<sup>6</sup> puede ser -C(X<sup>6</sup>)=, -N=, -O-, -S- o un enlace; a condición de que A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> no sean simultáneamente -C(X<sup>1</sup>)=, -C(X<sup>2</sup>)=, -C(X<sup>3</sup>)=, -C(X<sup>4</sup>)=, -C(X<sup>5</sup>)= y -C(X<sup>6</sup>)= respectivamente, y a condición de que el anillo bicíclico incluya 0-3 heteroátomos y a condición además de que no más de uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>6</sup> sea un enlace.

Cada uno de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>3'</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>4'</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>5'</sup> y X<sup>6</sup> puede ser independientemente ser hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, cicloalcoxi, halogenocicloalcoxi, acilo, aminoacilo, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -N(R<sup>f</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, trialkilamino, arilo o heteroarilo.

Y puede ser -OR<sup>f</sup>, -(CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>)OR<sup>f</sup>, -(CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>OR<sup>f</sup>, -O-P(O)(OR<sup>f</sup>)OR<sup>g</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -C(O)OR<sup>c</sup>, -(CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>)-P(O)(OR<sup>f</sup>)OR<sup>g</sup>, -(C(OH)R<sup>f</sup>)-P(O)(OR<sup>f</sup>)OR<sup>g</sup>, -S-P(O)(OR<sup>f</sup>)OR<sup>g</sup>, tetrazol, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>f</sup>, -SO<sub>3</sub>, -CONHR<sup>f</sup>, -Si(OH)<sub>2</sub> o -B(OH)<sub>2</sub>.

25

W puede ser -CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>-, -NR<sup>f</sup>-, -O-, -S-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-.

Cy puede ser cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde Cy está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, heterociclalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenalcoxi, heterociclalcoxi, ariloxi, arilalcoxi, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilacilo, cicloalquenalacilo, heterociclalacilo, arilacilo, heteroarilacilo, tialquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterociclilo, arilo y heteroarilo.

35 L<sup>1</sup> puede ser -CH<sub>2</sub>-, -CHF- o -CF<sub>2</sub>-.

Z<sup>4</sup> puede ser hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo, alqueno, alquino, halogenoalqueno, alquino u -OR<sup>f</sup>; o Z<sup>4</sup> puede ser -CH<sub>2</sub>- unido al átomo de carbono al que está unido Y; o L<sup>1</sup>, Z<sup>4</sup>, Y y los átomos a los que están unidos pueden formar un grupo cicloalquilo de 4-7 miembros o un grupo heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre O y N.

45 R<sup>a</sup> puede ser hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heterociclilo; donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, oxo, -CN, -CHO, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NO<sub>2</sub>, alquilo, -OCF<sub>3</sub>, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalqueno, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo y dialquilaminosulfonilo.

R<sup>b</sup> puede ser hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heterocicilo; donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, oxo, -CN, -CHO, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NO<sub>2</sub>, alquilo, -OCF<sub>3</sub>, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalqueno, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo y dialquilaminosulfonilo. En algunas circunstancias, R<sup>b</sup> y Z<sup>4</sup> se toman conjuntamente formando -C(O)O- o =C(R<sup>f</sup>)O-.

R<sup>c</sup> puede ser alquilo, arilo, trifluorometilo, metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, p-tolilsulfonilo o un grupo seleccionado de tal modo que -OCOR<sup>c</sup> sea un buen grupo saliente.

Cada R<sup>f</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heterocicilo; donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, oxo, -CN, -CHO, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NO<sub>2</sub>, alquilo, -OCF<sub>3</sub>, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalqueno, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo y dialquilaminosulfonilo.

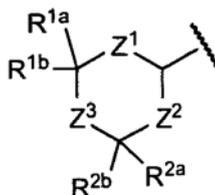
Cada R<sup>g</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heterocicilo; donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, oxo, -CN, -CHO, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NO<sub>2</sub>, alquilo, -OCF<sub>3</sub>, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalqueno, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo y dialquilaminosulfonilo.

El compuesto puede estar en forma de sal o profármaco farmacéuticamente aceptable.

En algunos aspectos, W es -O-, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden ser independientemente cada uno H o alquilo. Y puede ser -OR<sup>f</sup> o, en algunas circunstancias, Y puede ser -OH u -O-P(O)(OR<sup>i</sup>)OR<sup>g</sup>. X<sup>6</sup> puede ser H, halógeno, alquilo, cicloalquilo o halogenoalquilo.

Simultáneamente, A<sup>3</sup> puede ser -C(X<sup>3</sup>)H-, A<sup>4</sup> puede ser -C(X<sup>4</sup>)H- y A<sup>5</sup> puede ser -C(X<sup>5</sup>)H--.

En algunos aspectos, Cy tiene la fórmula:



en que Z<sup>1</sup> es un enlace, -[C(R<sup>d</sup>R<sup>e</sup>)]<sub>x</sub>-, -CR<sup>d</sup>=CR<sup>e</sup>-, -O-, -NR<sup>f</sup>-; Z<sup>2</sup> es un enlace, -[C(R<sup>d</sup>R<sup>e</sup>)]<sub>y</sub>-, -CR<sup>d</sup>=CR<sup>e</sup>-, -O-, -NR<sup>f</sup>-; Z<sup>3</sup> es un enlace, -[C(R<sup>d</sup>R<sup>e</sup>)]<sub>z</sub>-, -CR<sup>d</sup>=CR<sup>e</sup>-, -O-, -NR<sup>f</sup>-; y cada uno de x, y y z es independientemente de 1 a 3.

Cada R<sup>d</sup> puede ser independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo, alqueno, alcoxi, cicloalquilo, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>C(O)R<sup>g</sup> o -SO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>.

Cada R<sup>e</sup> puede ser independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo, alqueno, alcoxi, cicloalquilo, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>C(O)R<sup>g</sup> o -SO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>.

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> pueden ser independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenalalquilo, heterocicilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenalalcoxi, heterocicilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilalco, cicloalquenalalco, heterocicilalco, arilalco, heteroarilalco, tioalquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterocicilo, arilo o heteroarilo. En algunas circunstancias, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup>, cuando se toman conjuntamente, pueden ser alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente terminado o interrumpido por 1 o 2 átomos de oxígeno, o alquenaleno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente terminado o interrumpido con 1 o 2 átomos de oxígeno.

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> pueden ser independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenalalquilo, heterocicliclalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenalalcoxi, heterocicliclalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilalco, cicloalquenalalco, heterocicliclalco, arilalco, heteroarilalco, tialquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterociclico, arilo o heteroarilo. En algunas circunstancias, R<sup>1a</sup> y R<sup>2a</sup>, cuando se toman conjuntamente, pueden ser alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente terminado o interrumpido con 1 o 2 átomos de oxígeno, o alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente terminado o interrumpido con 1 o 2 átomos de oxígeno.

10 R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> pueden estar cada uno independientemente sustituidos con 0-5 sustituyentes seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> o -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>.

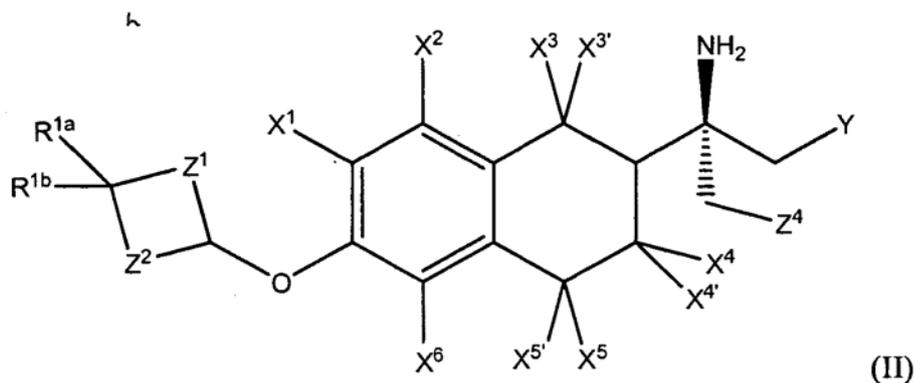
En algunos aspectos, R y R pueden ser ambos hidrógeno. Z<sup>1</sup> puede ser -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Z<sup>2</sup> puede ser -CH<sub>2</sub>-. Z<sup>3</sup> puede ser un enlace.

15

R<sup>1b</sup> puede ser fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, 1,1-difluoroetilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, 1,1-dimetilpropilo, neopentilo, ciclopentilo, n-hexilo, ciclohexilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, t-butoxi, n-pentiloxi, i-pentiloxi, 1,1-dimetilpropoxi, neopentiloxi, ciclopentiloxi, n-hexiloxi o ciclohexiloxi.

20

Se divulga también en la presente memoria un compuesto de fórmula (II):



25 en que cada uno de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>3'</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>4'</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>5'</sup>, X<sup>6</sup>, Y y Z<sup>4</sup> son como se definen para la fórmula (I).

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenalalquilo, heterocicliclalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenalalcoxi, heterocicliclalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilalco, cicloalquenalalco, heterocicliclalco, arilalco, heteroarilalco, tialquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterociclico, arilo o heteroarilo.

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup>, cuando se toman conjuntamente, pueden ser alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente terminado o interrumpido con 1 o 2 átomos de oxígeno, o alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente terminado o interrumpido con 1 o 2 átomos de oxígeno.

Z<sup>1</sup> puede ser un enlace, -[C(R<sup>d</sup>R<sup>e</sup>)]<sub>x</sub>- o -CR<sup>d</sup>=CR<sup>e</sup>-; Z<sup>2</sup> puede ser un enlace, -[C(R<sup>d</sup>R<sup>e</sup>)]<sub>y</sub>- o -CR<sup>d</sup>=CR<sup>e</sup>-; y cada uno de x e y puede ser independientemente de 1 a 3.

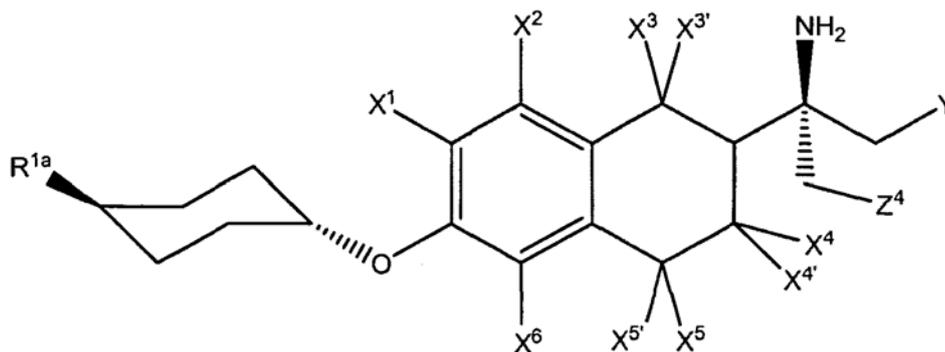
40 Cada R<sup>d</sup> puede ser independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alcoxi o cicloalquilo. Cada R<sup>e</sup> puede ser independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alcoxi o cicloalquilo. El compuesto puede estar en forma de sal o profármaco farmacéuticamente aceptable.

Y puede ser -OR<sup>f</sup> o, en algunas circunstancias, Y puede ser -OH u -O-P(O)(OR<sup>f</sup>)OR<sup>g</sup>. X<sup>6</sup> puede ser un grupo extractor de electrones o, en algunas circunstancias, X<sup>6</sup> puede ser H, halógeno, alquilo, cicloalquilo o

halogenoalquilo.  $Z^1$  puede ser  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  y  $Z^2$  puede ser  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .  $R^{1a}$  puede ser hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, arilalcoxi o arilo. Simultáneamente,  $Y$  puede ser  $-\text{OH}$  u  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ ;  $Z^4$  puede ser  $\text{H}$  u  $-\text{OH}$ ;  $X^1, X^2, X^3, X^4$  y  $X^5$  pueden ser cada uno  $\text{H}$ ;  $X^3, X^4$  y  $X^5$  pueden ser cada uno  $\text{H}$  y  $X^6$  puede ser halógeno, alquilo, cicloalquilo o halogenoalquilo.

5

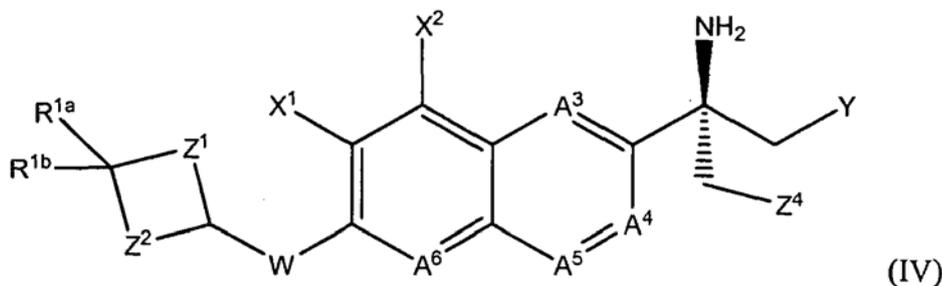
$Z^1$  puede ser  $-(\text{CH}_2)_x-$  y  $Z^2$  puede ser  $-(\text{CH}_2)_y-$ .  $R^{1a}$  puede ser alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, arilo o arilalcoxi. El compuesto de fórmula (II) puede tener la fórmula:



10

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

Se divulga también en la presente memoria un compuesto que tiene la fórmula (IV):



(IV)

15

en que cada uno de  $X^1, X^2, X^3, X^3', X^4, X^4', X^5, X^5', X^6, Y$  y  $Z^4$  son como se definen para la fórmula (I).

20 En la fórmula (IV),  $A^3$  puede ser  $-\text{N}=\text{}$ ,  $A^4$  puede ser  $-\text{C}(\text{R}^4)=$ ,  $A^5$  puede ser  $-\text{C}(\text{R}^5)=$  y  $A^6$  puede ser  $-\text{C}(\text{R}^6)=$ . O  $A^3$  puede ser  $-\text{C}(\text{R}^3)=$ ,  $A^4$  puede ser  $-\text{N}=\text{}$ ,  $A^5$  puede ser  $-\text{C}(\text{R}^5)=$  y  $A^6$  puede ser  $-\text{C}(\text{R}^6)=$ . O  $A^3$  puede ser  $-\text{C}(\text{R}^3)=$ ,  $A^4$  puede ser  $-\text{C}(\text{R}^4)=$ ,  $A^5$  puede ser  $-\text{N}=\text{}$  y  $A^6$  puede ser  $-\text{C}(\text{R}^6)=$ . O  $A^3$  puede ser  $-\text{N}=\text{}$ ,  $A^4$  puede ser  $-\text{N}=\text{}$ ,  $A^5$  puede ser  $-\text{C}(\text{R}^5)=$  y  $A^6$  puede ser  $-\text{C}(\text{R}^6)=$ .

25  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano,  $-\text{NR}^f\text{R}^g$ , alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenilalcoxi, heterociclilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilacilo, cicloalquenilacilo, heterociclilacilo, arilacilo, heteroarilacilo, tioalquilo, alqueno, alquinilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

30

$R^{1a}$  y  $R^{1b}$ , cuando se toman conjuntamente, pueden ser alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_5$  opcionalmente terminado o interrumpido con 1 o 2 átomos de oxígeno, o alquenileno  $\text{C}_2\text{-C}_5$  opcionalmente terminado o interrumpido con 1 o 2 átomos de oxígeno.

35  $Z^1$  puede ser un enlace,  $-\text{C}(\text{R}^d\text{R}^e)_x-$  o  $-\text{CR}^d=\text{CR}^e-$ ;  $Z^2$  puede ser un enlace,  $-\text{C}(\text{R}^d\text{R}^e)_y-$  o  $-\text{CR}^d=\text{CR}^e-$  y cada uno de

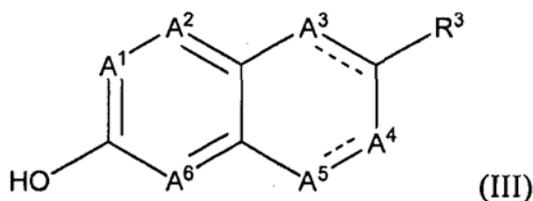
x e y pueden ser independientemente de 1 a 3.

Cada R<sup>d</sup> puede ser independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alcoxi, o cicloalquilo. Cada R<sup>e</sup> puede ser, independientemente, H, halógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alcoxi o cicloalquilo. El compuesto puede estar en forma de sal o profármaco farmacéuticamente aceptable.

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

Se divulga también en la presente memoria una composición farmacéutica que incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente.

Se divulga también en la presente memoria un procedimiento de elaboración de un compuesto de fórmula (I) que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (III):

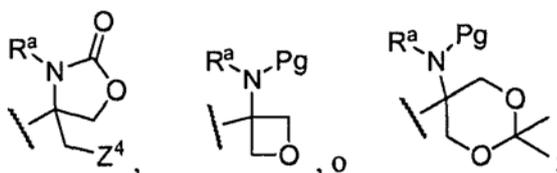


15

con un compuesto que tiene la fórmula: Cy-OH.

En la fórmula (III), cada uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> son como se definen para la fórmula (I). R<sup>3</sup> puede tener la fórmula:

20



en que Z<sup>4</sup> es H u -OR<sup>f</sup> (donde R<sup>f</sup> es como se define en la fórmula (I)); R<sup>a</sup> es como se define en la fórmula (I) y Pg es un grupo protector de amino.

25

En el compuesto de fórmula Cy-OH, Cy puede ser cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde Cy está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterocicilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenilalcoxi, heterocicilalcoxi, ariloxi, arilalcoxi, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilalco, cicloalquenilalco, heterocicilalco, arilalco, heteroarilalco, tioalquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterociclilo, arilo y heteroarilo. R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> son como se definen para la fórmula (I).

30

Se divulga también en la presente memoria un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una afección patológica o síntoma en un mamífero, donde está implicada la actividad de receptores de 1-fosfato de esfingosina y se desea el agonismo de dicha actividad, que incluye administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

35

La afección patológica puede ser dolor neuropático. La afección patológica puede ser una enfermedad autoinmunitaria. El procedimiento puede incluir administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un fármaco seleccionado de entre el grupo consistente en: corticosteroides, broncodilatadores, antiasmáticos, antiinflamatorios, antirreumáticos, inmunosupresores, antimetabolitos, inmunomoduladores, antisoriásicos y antidiabéticos. La

40

enfermedad autoinmunitaria es uveítis, diabetes de tipo I, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales, lupus, asma, psoriasis o esclerosis múltiple.

La prevención o el tratamiento de la afección patológica pueden incluir alterar el tráfico de linfocitos. Alterar el tráfico de linfocitos puede proporcionar una supervivencia de aloinjerto prolongada. El aloinjerto puede ser para trasplante.

Se divulga también en la presente memoria un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una afección patológica o síntoma en un mamífero, donde está implicada la actividad S1P liasa y se desea la inhibición de la S1P liasa, que incluye administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

10 Se divulga también en la presente memoria un ensayo que incluye transfectar células HEK293 con un plásmido que codifica esfingosina cinasa 2, obteniendo un lisado celular soluble que incluye esfingosina cinasa 2, poner en contacto el lisado celular soluble con ATP y un compuesto de prueba y determinar si el compuesto de prueba está fosforilado.

15 Se exponen los detalles de una o más realizaciones en la descripción adjunta siguiente. Resultarán evidentes otros rasgos, objetivos y ventajas a partir de la descripción y dibujos, y a partir de las reivindicaciones.

#### **Breve descripción de los dibujos**

20 La FIG. 1 es una representación esquemática de una síntesis de un intermedio útil en la preparación de compuestos de Fórmula (I).

La FIG. 2 es una ilustración de una estructura cristalina por rayos X de un intermedio útil en la preparación de compuestos de Fórmula (I).

25 La FIG. 3 es una representación esquemática de una síntesis de compuestos de Fórmula (I).

Las FIG. 4-10 son representaciones esquemáticas de síntesis de compuestos de Fórmula (I).

La FIG. 11 es una gráfica que representa los resultados de diversos ensayos en compuestos de Fórmula (I).

#### **Descripción detallada**

30 Se usan las siguientes abreviaturas en la presente memoria: S1P, 1-fosfato de esfingosina; S1P<sub>1-5</sub>, tipos de receptor de S1P; GPCR, receptor acoplado a proteína G; SAR, relación estructura-actividad; EDG, gen de diferenciación de células endoteliales; EAE, encefalomiелitis autoinmunitaria experimental; NOD, diabético no obeso; TNF $\alpha$ , factor de necrosis tumoral alfa; HDL, lipoproteína de alta densidad y PCR-TA, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

Los valores enumerados a continuación para radicales, sustituyentes e intervalos son solo para ilustración; no excluyen otros valores definidos ni otros valores dentro de intervalos definidos para los radicales y sustituyentes. Los compuestos divulgados incluyen compuestos de fórmula I que tienen cualquier combinación de los valores, valores 40 específicos, valores más específicos y valores preferidos descritos en la presente memoria.

El término "halógeno" o "halogeno" incluye bromo, cloro, fluoro y yodo. El término "halogenoalquilo" hace referencia a un radical alquilo portador de al menos un sustituyente halógeno; los ejemplos no limitantes incluyen, pero sin limitación, clorometilo, fluoroetilo, triclorometilo, trifluorometilo y similares.

45 El término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>" hace referencia a un grupo alquilo ramificado o lineal que tiene de 1 a 20 carbonos. Los ejemplos no limitantes incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares.

50 El término "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>" hace referencia a un grupo ramificado o lineal olefinicamente insaturado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y al menos un doble enlace. Típicamente, los grupos alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> incluyen, pero sin limitación, 1-propenilo, 2-propenilo, 1,3-butadienilo, 1-butenilo, hexenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo y similares.

55 El término alquínilo (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>) puede ser etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo o 5-hexinilo, y similares.

El término "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)" hace referencia a un grupo alquilo enlazado a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) pueden ser metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentoxi, 3-

pentoxi o hexiloxi y similares.

El término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>" hace referencia a un grupo alquilo cíclico tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos 5 bicíclicos tales como decalinilo, grupos bicíclicos con puente tales como norbornilo y biciclo[2.2.2]octilo, grupos tricíclicos, tricíclicos con puente tales como adamantilo y bicíclicos espiroligados o tricíclicos.

El término "arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)" hace referencia a un sistema de anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 1 o 2 anillos aromáticos incluyendo, pero sin limitación, fenilo, bencilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, 10 indenilo, antracilo y similares.

El término "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>" o "arilalquilo" o "aralquilo" hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un sistema de anillo carbocíclico mono- o bicíclico que tiene 1 o 2 anillos aromáticos, incluyendo un grupo tal como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo y similares. Los ejemplos no limitantes de arilalquilo incluyen bencilo, 15 feniletilo y similares.

El término "grupo heterocíclico (C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)" hace referencia a un sistema de anillo carbocíclico mono- o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos (opcionalmente en cada anillo), donde los heteroátomos son oxígeno, azufre y nitrógeno. 20

El término "heteroarilo (C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>)" hace referencia a un sistema de anillo cíclico mono- o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos (opcionalmente en cada anillo), donde los heteroátomos son oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen furilo, tienilo, piridilo y similares.

25 Los términos "análogo de fosfato" y "análogo de fosfonato" comprenden análogos de fosfato y fosfonato donde el átomo de fósforo está en el estado de oxidación +5 y uno o más de los átomos de oxígeno se reemplaza por un resto no oxígeno, incluyendo por ejemplo los análogos de fosfato fosforotioato, fosforoditioato, fosforoselenoato, fosforodiselenoato, fosforoanilitioato, fosforanilidato, fosforamidato, boronofosfatos y similares, incluyendo los contraiones asociados, p.ej., H<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y similares si están presentes dichos contraiones.

30 El término "fosfonato *alfa*-sustituido" incluye grupos fosfonato (-CH<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>) que están sustituidos en el carbono *alfa* tales como -CHFPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -CHOHPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -C=OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>) y similares.

35 El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera de los vehículos farmacéuticos estándares, tales como solución salina tamponada con fosfato, hidroxipropil-beta-ciclodextrinas (HO-propilbetaciclodextrinas), agua, emulsiones tales como una emulsión de aceite/agua o agua/aceite y diversos tipos de agentes humectantes. El término engloba también cualquiera de los agentes aprobados por una agencia reguladora del gobierno federal de los EE.UU. o enumerados en la Farmacopea estadounidense para uso en animales, incluyendo seres humanos.

40 El término "sal o profármaco farmacéuticamente aceptable" hace referencia a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos divulgados y que no son biológicamente o de otra forma indeseables. En muchos casos, los compuestos divulgados son capaces de formar sales de ácido o base en virtud de la presencia de grupos amino o carboxilo o grupos similares a los mismos. "Profármaco" hace referencia a un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse, fosforilarse o reaccionar de otro modo en condiciones biológicas (*in* 45 *vitro* o *in vivo*), proporcionando un compuesto en forma farmacológicamente activa. En el presente contexto, un compuesto de Fórmula (I) puede ser farmacológicamente activo (p.ej., funcionar como agonista de receptor de S1P) cuando el grupo Y incluye, por ejemplo, un grupo fosfato. Los profármacos adecuados pueden incluir por lo tanto ésteres de fosfato (hidrolizados al correspondiente fosfato), alcoholes (fosforilados al correspondiente fosfato), ésteres (hidrolizados para producir un alcohol, que se fosforila al correspondiente fosfato), oxetanos (p.ej., en que L<sup>1</sup>, 50 Z<sup>4</sup>, Y y los átomos a los que están unidos forman un anillo de oxetano; el oxetano puede hidrolizarse para producir un alcohol, que se fosforila al correspondiente fosfato) y otros compuestos que puedan convertirse en una forma farmacológicamente activa.

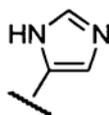
Una "cantidad efectiva" significa una cantidad suficiente para producir un efecto seleccionado. Por ejemplo, es una 55 cantidad efectiva de un agonista de receptor de S1P una cantidad que disminuye la actividad de señalización celular del receptor de S1P.

Los compuestos divulgados pueden contener uno o más centros asimétricos en la molécula. De acuerdo con la presente divulgación, cualquier estructura que no designe la estereoquímica ha de entenderse que engloba todos los

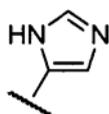
diversos isómeros ópticos, así como las mezclas racémicas de los mismos.

Los compuestos divulgados pueden existir en formas tautoméricas y la invención incluye tanto mezclas como tautómeros individuales separados. Por ejemplo, se entiende que la siguiente estructura:

5

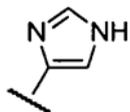


representa una mezcla de las estructuras:



10

así como



15

Las FIG. 1 y 3 ilustran esquemáticamente una ruta sintética para ciertos compuestos de Fórmula (I), partiendo de 6-metoxi-1-tetralona. En primer lugar, se modifica la posición 2 por bromación y metilmalonato de dietilo. La reducción convierte el grupo oxo en un grupo metileno. La aminación y reducción adicional procuran el beta-aminoalcohol, que se protege en forma de carbamato cíclico. Se desprotege entonces el grupo 6-hidroxi. En este punto, pueden separarse los diferentes estereoisómeros (p.ej. por cromatografía quiral), para que puedan llevarse a cabo las etapas posteriores usando materiales sustancialmente estereopuros. Puede usarse una reacción de Mitsunobu para insertar el grupo Cy. Finalmente, se revierte la protección con carbamato cíclico facilitando el producto final.

Las FIG. 4 y 5 ilustran esquemáticamente una ruta sintética para ciertos compuestos de Fórmula (I), partiendo de *m*-aminofenol o *p*-aminofenol. Brevemente, se acetila el material de partida y se oxida posteriormente, facilitando 7-acetoxi-2-cloroquinolin-3-carbaldehído (partiendo de *m*-aminofenol, FIG. 4) o 6-acetoxi-3-cloroquinolin-2-carbaldehído (partiendo de *p*-aminofenol, FIG. 5). Se desprotege el grupo acetoxi y se reemplaza el grupo cloro por H. El alcohol resultante puede alquilarse en esta etapa, usando por ejemplo un haluro de alquilo. A continuación, una reacción de Grignard seguida de una oxidación facilita una cetona. Se hace reaccionar la cetona con carbonato de amonio, se hidroliza y se reduce dando el producto final, 2-amino-2-(7-alcoxiquinolin-3-il)-1-propanol, en forma de una mezcla de estereoisómeros. Si se desea, pueden separarse los estereoisómeros, por ejemplo por cromatografía quiral.

Las FIG. 6-10 ilustran esquemáticamente rutas sintéticas para ciertos compuestos de Fórmula (I), p.ej., quinolinas (FIG. 6 y 9), quinazolininas (FIG. 7-8) y benzotiazoles (FIG. 10).

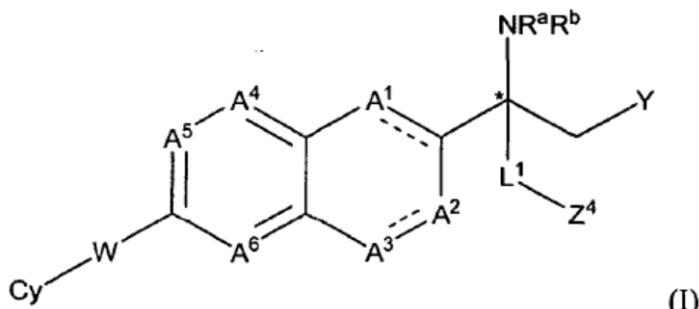
Un "agente modulador de S1P" hace referencia a un compuesto o composición que es capaz de inducir un cambio detectable en la actividad de receptor de S1P *in vivo* o *in vitro* (p.ej., un aumento o disminución de al menos un 10 % de la actividad de S1P medido por un ensayo dado, tal como el bioensayo descrito en los ejemplos y conocido en la materia. "Receptor de S1P" hace referencia a todos los subtipos de receptor de S1P (por ejemplo, los receptores S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>3</sub>, S1P<sub>4</sub> y S1P<sub>5</sub>), a menos que se indique el subtipo específico.

Se apreciará por los especialistas en la materia que los compuestos divulgados que tienen centros quirales pueden existir y aislarse en formas ópticamente activa y racémica. Ha de entenderse que los compuestos divulgados engloban cualquier forma racémica, ópticamente activa o estereoisomérica, o mezclas de las mismas. Es bien conocido en la materia cómo preparar dicha formas ópticamente activas (por ejemplo, resolución de la forma

racémica por técnicas de recristalización, síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quirál o separación cromatográfica usando una fase estacionaria quirál) y cómo determinar la actividad agonista de S1P usando las pruebas estándares descritas en la presente memoria, o usando otras pruebas similares que son bien conocidas en la materia. Además, algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo.

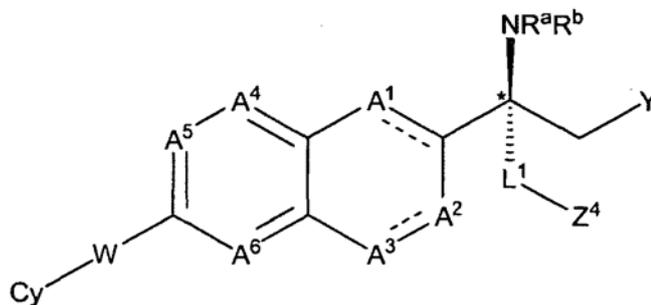
5

En algunos aspectos, el átomo de carbono marcado con un \* en la Fórmula (I) siguiente puede ser un centro estereogénico.



10

En dichos aspectos, puede ser una configuración estereoquímica preferida. Por ejemplo, cuando  $L^2$  es un enlace,  $L^1$  es  $-CH_2-$ ,  $Z^4$  es H e Y es  $-OH$ , la configuración preferida es la configuración R:



15

Los usos potenciales de un agonista de receptor de S1P, y de los agonistas selectivos del tipo de receptor S1P<sub>1</sub> particularmente, incluyen, pero sin limitación, alterar el tráfico de linfocitos como procedimiento de tratamiento para dolor neuropático, dolor inducido por inflamación (p.ej., cuando están implicadas prostaglandinas) o tratamiento de patologías autoinmunitarias tales como uveítis, diabetes de tipo I, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales (p.ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), esclerosis múltiple, lupus, asma, psoriasis y en prótesis endovasculares liberadoras de fármaco. Los usos adicionales pueden incluir el tratamiento de enfermedades degenerativas cerebrales, enfermedades cardíacas, cánceres o hepatitis C. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 2005/085295, WO 2004/010987, WO 03/097028 y WO 2006/072562.

20

25 El "tratamiento" de esclerosis múltiple incluye tratar diversas formas de la enfermedad, incluyendo recidivante-remite y progresiva crónica, y los agonistas de receptor de S1P pueden usarse solos o junto con otros agentes para aliviar signos y síntomas de la enfermedad así como profilácticamente.

Además, los compuestos divulgados pueden usarse para alterar el tráfico de linfocitos como procedimiento para prolongar la supervivencia de aloinjerto, por ejemplo, trasplantes de órgano sólido, el tratamiento de la enfermedad del injerto frente a hospedador, trasplante de médula ósea y similares.

30

Además, los compuestos divulgados pueden usarse para inhibir la autotaxina. La autotaxina, una fosfodiesterasa plasmática, se ha demostrado que experimenta inhibición del producto final. La autotaxina hidroliza varios sustratos procurando ácido lisofosfatídico y 1-fosfato de esfingosina, y se ha implicado en la progresión de cáncer y angiogénesis. Por lo tanto, los profármacos de agonista de receptor de S1P de los compuestos divulgados pueden usarse para inhibir la autotaxina. Esta actividad puede combinarse con agonismo en los receptores de S1P o puede ser independiente de dicha actividad.

35

Además, los compuestos divulgados pueden ser útiles para la inhibición de la S1P liasa. La S1P liasa es una enzima intracelular que degrada irreversiblemente el S1P. La inhibición de S1P liasa desestabiliza el tráfico de linfocitos con linfopenia concomitante. Por consiguiente, los inhibidores de S1P liasa pueden ser útiles en la modulación de la función del sistema inmunitario. Por lo tanto, los compuestos divulgados pueden usarse para inhibir la S1P liasa. Esta inhibición podría estar concertada con la actividad de receptor de S1P, o ser independiente de la actividad en cualquier receptor de S1P.

Además, los compuestos divulgados pueden ser útiles como antagonistas del receptor cannabinoide CB<sub>1</sub>. El antagonismo de CB<sub>1</sub> está asociado a una disminución del peso corporal y una mejora de los perfiles lipídicos sanguíneos. El antagonismo de CB<sub>1</sub> podría estar concertado con la actividad de receptor de S1P, o ser independiente de la actividad en cualquier receptor de S1P.

Además, los compuestos divulgados pueden ser útiles para la inhibición de PLA<sub>2</sub> citosólicas del grupo IVA (cPLA<sub>2</sub>). La cPLA<sub>2</sub> cataliza la liberación de ácidos eicosanoicos (p.ej. ácido araquidónico). Los ácidos eicosanoicos se transforman en eicosanoides proinflamatorios tales como prostaglandinas y leucotrienos. Por tanto, los compuestos divulgados pueden ser útiles como agentes antiinflamatorios. Esta inhibición podría estar concertada con la actividad de receptor de S1P, o ser independiente de la actividad en cualquier receptor de S1P.

Además, los compuestos divulgados pueden ser útiles para la inhibición de lípido cinasa de sustrato múltiple (MuLK). La MuLK está altamente expresada en muchas células tumorales humanas y por tanto su inhibición podría retardar el crecimiento o dispersión de tumores.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir compuestos de Fórmula I. Más particularmente, dichos compuestos pueden formularse en forma de composiciones farmacéuticas usando vehículos, cargas, agentes solubilizantes y estabilizantes farmacéuticamente aceptables estándares conocidos por los especialistas en la materia. Por ejemplo, se usa una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I, o una sal, análogo, derivado o modificación del mismo, como se describe en la presente memoria, para administrar el compuesto apropiado a un sujeto.

Los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar una enfermedad o trastorno, incluyendo administrar al sujeto necesitado de ello una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos y procedimiento divulgados están dirigidos a análogos de 1-fosfato de esfingosina (S1P) que tienen actividad como agonistas o antagonistas de receptor en uno o más receptores de S1P, específicamente los tipos de receptor S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>4</sub> y S1P<sub>5</sub>. Los compuestos y procedimiento divulgados incluyen tanto compuestos que tienen un resto fosfato como compuestos con sustitutos de fosfato resistentes a la hidrólisis tales como fosfonatos y fosfonatos *alfa*-sustituídos, particularmente cuando la sustitución *alfa* es un halógeno, y fosfotionatos.

Los valores enumerados a continuación para radicales, sustituyentes e intervalos son solo para ilustración; no excluyen otros valores definidos ni otros valores dentro de intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.

En casos en que los compuestos de Fórmula I sean suficientemente básicos o ácidos para formar sales de ácido o base estables no tóxicas, puede ser apropiada la preparación y administración de los compuestos en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables sales de adición de ácidos orgánicos formadas con ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato,  $\alpha$ -cetoglutarato y  $\alpha$ -glicerofosfato. Pueden formarse también sales inorgánicas, incluyendo sales clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse usando procedimientos estándares bien conocidos en la materia, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado, facilitando un anión fisiológicamente aceptable. Pueden elaborarse también sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio) de ácidos carboxílicos.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y

magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, alquilaminas disustituidas, alquilaminas trisustituidas, alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, alquenilaminas disustituidas, alquenilaminas trisustituidas, cicloalquilaminas, 5 dicroalquilaminas, tricicloalquilaminas, cicloalquilaminas sustituidas, cicloalquilaminas disustituidas, cicloalquilaminas trisustituidas, cicloalquenilaminas, dicicloalquenilaminas, tri(cicloalquenil)aminas, cicloalquenilaminas sustituidas, cicloalquenilaminas disustituidas, cicloalquenilaminas trisustituidas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, di- y triaminas mixtas en que al menos dos de los sustituyentes en la amina 10 son diferentes y son alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo o heterociclilo y similares. Se incluyen también aminas en que los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno de amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo. Los ejemplos no limitantes de aminas incluyen isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, triiso-propilamina, tri-n-propilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, 15 hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina y similares. Debería entenderse también que serían útiles otros derivados de ácido carboxílico, por ejemplo, amidas de ácido carboxílico, incluyendo carboxamidas, alquilcarboxamidas inferiores, dialquilcarboxamidas y similares.

20 Los compuestos de Fórmula I pueden formularse en forma de composiciones farmacéuticas y administrarse a un hospedador mamífero, tal como un paciente humano, en una variedad de formas adaptadas a la vía de administración elegida, p.ej., por vía oral o parenteral, como gotas oculares, por vía intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea.

25 Por tanto, los presentes compuestos pueden administrarse sistémicamente, p.ej., por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Pueden encerrarse en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, pueden comprimirse en comprimidos o pueden incorporarse directamente a la comida de la dieta del paciente. Para administración terapéutica oral, el compuesto activo puede combinarse con uno o más excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos 30 bucales, pastillas para chupar, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Dichas composiciones y preparaciones deberían contener al menos aproximadamente un 0,1 % de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede variar, por supuesto, y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 60 % en peso del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtenga un nivel de 35 dosificación efectivo.

Los comprimidos, pastillas para chupar, píldoras, cápsulas y similares pueden contener también lo siguiente: aglutinantes tales como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; 40 un lubricante tal como estearato de magnesio y un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o puede añadirse un agente aromatizante tal como menta piperita, aceite de gaultheria o aroma de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Pueden estar presentes diversos otros materiales en forma de recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. 45 Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden recubrirse con gelatina, cera, goma laca o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, parabenos de metilo y propilo como conservantes, un tinte y un agente aromatizante tal como aroma de cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debería ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto 50 activo puede incorporarse a preparaciones y dispositivos de liberación prolongada.

El compuesto activo puede administrarse también por vía intravenosa o intraperitoneal mediante infusión o inyección. Las soluciones de compuesto activo o sus sales pueden prepararse en agua, opcionalmente mezclada con un tensioactivo no tóxico. Las dispersiones pueden prepararse también en glicerol, polietilenglicoles líquidos, 55 triacetina y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas de dosificación farmacéutica ejemplares para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo que están adaptados para la

preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables o infusibles estériles, opcionalmente encapsulado en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación definitiva debería ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El vehículo líquido puede ser un disolvente o medio de dispersión líquido que comprenda, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, 5 polietilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos y mezclas de los mismos. Puede mantenerse la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o mediante el uso de tensioactivos. Puede causarse la prevención de la acción de microorganismos mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será 10 preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, tampones o cloruro de sodio. Puede causarse la absorción prolongada de las composiciones inyectables mediante el uso en las composiciones de agentes que retarden la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

Se preparan soluciones inyectables estériles incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida al disolvente 15 apropiado con diversos otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos preferidos de preparación son las técnicas de secado a vacío y liofilización, que procuran un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado presente en las soluciones esterilizadas por filtración anteriormente.

20 Para administración tópica, los presentes compuestos pueden aplicarse en forma pura, p.ej. cuando son líquidos. Sin embargo, será generalmente deseable administrarlos a la piel en forma de composiciones o formulaciones, en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable que puede ser un sólido o un líquido.

25 Los vehículos sólidos ejemplares incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o combinaciones de agua-alcohol/glicol en que pueden disolverse o dispersarse los presentes compuestos a niveles efectivos, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Pueden añadirse adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado. Las 30 composiciones líquidas resultantes pueden aplicarse con almohadillas absorbentes, usarse para impregnar vendajes y otros apósitos o pulverizarse sobre el área afectada usando pulverizadores de tipo bomba o aerosol.

Pueden emplearse también espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados con vehículos líquidos para 35 formar pastas, geles, pomadas, jabones y similares extendibles para aplicación directamente a la piel del usuario.

Los ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que pueden usarse para suministrar los compuestos de Fórmula I a la piel son conocidos en la materia; por ejemplo, véanse Jacquet y col. (patente de EE.UU. nº 4.608.392), Geria (patente de EE.UU. nº 4.992.478), Smith y col. (patente de EE.UU. nº 4.559.157) y Wortzman 40 (patente de EE.UU. nº 4.820.508).

Las dosificaciones útiles de los compuestos de Fórmula I pueden determinarse comparando su actividad *in vitro* y actividad *in vivo* en modelos animales. Los procedimientos para la extrapolación de las dosificaciones efectivas en ratones, y otros animales, a seres humanos son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase la patente de EE.UU. nº 45 4.938.949.

Generalmente, la concentración del compuesto o compuestos de Fórmula I en una composición líquida, tal como una loción, será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,5-10 % en peso. La concentración en una composición semisólida o sólida tal como un gel o un polvo será de 50 aproximadamente 0,1-5 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,5-2,5 % en peso, basada en el peso total de la composición.

La cantidad del compuesto, o sal o derivado activo del mismo, requerida para uso en el tratamiento variará no solo con la sal particular seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se esté 55 tratando y la edad y condición del paciente, y estará en última instancia a discreción del médico o facultativo a cargo. Sin embargo, en general la dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día.

El compuesto se administra convenientemente en forma de dosificación unitaria, por ejemplo que contiene de 0,01 a

10 mg, o de 0,05 a 1 mg, de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. En algunas realizaciones, es adecuada una dosis de 5 mg/kg o menos.

Idealmente, el ingrediente activo debería administrarse para conseguir concentraciones plasmáticas máximas del compuesto activo de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 50  $\mu$ M, preferiblemente de aproximadamente 10 nM a 5  $\mu$ M, lo más preferiblemente de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 1  $\mu$ M. Esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de una solución al 0,05 a 5 % del ingrediente activo, opcionalmente en solución salina, o administrando por vía oral como un bolo que contiene aproximadamente 0,01 a 10  $\mu$ g del ingrediente activo. Pueden mantenerse los niveles sanguíneos deseables mediante infusión continua, proporcionando aproximadamente 0,01-5,0 mg/kg/h, o mediante infusiones intermitentes que contienen aproximadamente 0,4-15 mg/kg del ingrediente o ingredientes activos.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo como 2, 3, 4 o más subdosis al día, o más infrecuentemente, tales como de 1 a 5 veces por semana, o de 1 a 5 veces al mes. La subdosis misma puede dividirse además, p.ej., en una serie de administraciones discretas espaciadas libremente, tales como inhalaciones múltiples de un insuflador, o mediante la aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.

El procedimiento divulgado incluye un kit que comprende un compuesto de Fórmula I y material de instrucciones que describe la administración del compuesto o una composición que comprende el compuesto a una célula o sujeto. Debería considerarse que esto incluye otras realizaciones de kits que son conocidas por los especialistas en la materia, tales como un kit que comprende un disolvente (preferiblemente estéril) para disolver o suspender el compuesto o composición antes de la administración del compuesto o composición a una célula o sujeto. Preferiblemente, el sujeto es un ser humano.

De acuerdo con los compuestos y procedimientos divulgados, como se describen anteriormente o se discuten en los Ejemplos siguientes, pueden emplearse técnicas químicas, celulares, histoquímicas, bioquímicas, de biología molecular, microbiología e *in vivo* convencionales que son conocidas por los especialistas en la materia. Dichas técnicas se explican enteramente en la bibliografía.

Se proporcionan los siguientes ejemplos de trabajo solo con fines de ilustración, y no han de considerarse como limitantes en modo alguno del resto de la divulgación.

### Ejemplos

Parte general: Las reacciones se realizaron bajo atmósfera inerte. El procedimiento de procesamiento habitual era añadir disolvente orgánico, habitualmente acetato de etilo, lavar con agua o salmuera, secar (habitualmente sobre sulfato de magnesio anhidro) y retirar el disolvente a presión reducida. Si es necesario, se purificaba la mezcla por cromatografía en columna.

#### Ejemplo preparativo 1: 2-Bromo-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

Se ajustaron en un matraz de 10 l dos condensadores de refrigeración y una tubería seca. Se añadieron 6,75 l de 1,2-dicloroetano y 750 gramos de 6-metoxi-1-tetralona y se agitó, consiguiendo un líquido transparente marrón. Se elevó la temperatura a 75 °C y se añadieron entonces 471 g de  $\text{CuBr}_2$  durante un periodo de 30 min. Se calentó la mezcla a reflujo durante 2 h y se añadieron 337,5 g adicionales de  $\text{CuBr}_2$ . Después de calentar a reflujo durante una noche, el color había cambiado a verde-gris amarillento. La HPLC reveló que permanecía aún un 10 % de material de partida; se añadieron 100 g adicionales de  $\text{CuBr}_2$  y se agitó durante 3 horas para completar la reacción.

Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se filtró, se lavó la torta de filtrado con 1,2-dicloroetano (750 ml x 2), se lavó la solución madre líquida con  $\text{NaHCO}_3$  (1500 ml x 4) y se lavó entonces con salmuera (750 ml x 2). Se secó la fase orgánica con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se decoloró con carbono activo. Se mantuvo el líquido a una temperatura menor de 90 °C, se concentró a vacío y se enfrió a 50 °C. Se añadió metanol, se decoloró la solución con carbón, se filtró y se lavó con 300 ml de metanol. Se combinaron los líquidos, se enfriaron a 0-5 °C durante 30 min, se filtraron y se lavaron entonces con 150 ml de metanol. Se secó la torta, obteniendo 940 g de 2-bromo-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona, M= 255,2, pureza 98,48 %.

#### Ejemplo preparativo 2: 2-Metil-2-(6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)malonato de dietilo

Se añadieron 183 gramos de NaH a 6 l de DMF enfriada con hielo; se agitó la mezcla y se añadió gota a gota una solución de 811,2 gramos de metilmalonato de dietilo en 1,5 l de DMF. Se mantuvo la temp. a 0-5 °C durante 2 h, se enfrió entonces a menos de -3 °C y se añadieron 650 gramos de bromo-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (Ejemplo 1). Se siguió la reacción por HPLC hasta que desapareció el material de partida. Se vertió la mezcla sobre 5 agua con hielo, se ajustó a pH 4-5 con HCl y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó, se decoloró y se concentró. Se añadió al residuo éter, se enfrió la mezcla, se filtró y se lavó el residuo con éter de petróleo, consiguiendo 745 g de 2-metil-2-(6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)malonato de dietilo, M= 348,2, pureza 96,57 %.

#### 10 Ejemplo preparativo 3: Ácido 2-acetamido-3-etoxi-2-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxopropanoico

Se añadieron 560 gramos de 2-metil-2-(6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)malonato de dietilo (Ejemplo 2) a 218 g de KOH en 2,8 l de etanol absoluto. Se agitó la mezcla durante 15 h. Cuando la HPLC mostró que permanecía < 2 % del material de partida, se vertió la solución en agua con hielo y se lavó el matraz con 560 ml de 15 agua fría. Se ajustó el pH de la solución a 2,0-3,0 con HCl 6 N. Se extrajo la solución con diclorometano tres veces (1680 ml, 1120 ml, 560 ml), se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera. Se mantuvo la temperatura < 70 °C durante la concentración. Se disolvió el residuo en diclorometano, se añadió gota a gota REDUCER (700 ml de diclorometano, 1,3 l de trietilsilano, 179 ml de ácido trifluoroacético, 1 l de trifluoruro de boro- 20 éterato y 530 ml adicionales de diclorometano) y se siguió por HPLC hasta la terminación. El producto era 261 g de ácido 2-metil-3-etoxi-2-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxopropanoico, M= 320,2, pureza 94 %.

#### Ejemplo preparativo 4: 2-amino-2-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanoato de etilo

Se añadieron 315 ml de difenilfosforilazida (DPA) en 207 ml de trietilamina a 225 g de ácido 2-metil-3-etoxi-2-(6- 25 metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxopropanoico (Ejemplo 3) en 2,7 l de tolueno. Se calentó la mezcla a reflujo (100-110 °C) durante 2 h y se enfrió a 0° C. Se añadió gota a gota una solución de sal de sodio de trimetilsilolato reciente (elaborada añadiendo 240 g de NaOH a 487 g de hexametildisiloxano y 3 l de DME, calentando a reflujo durante 20 h, filtrando, lavando con DME (600 ml x 2) y concentrando, seguido de la adición de tolueno (2 l x 2) y concentración. Se enfrió la mezcla a 30 °C, se añadieron 3200 ml de THF y se agitó durante 30 min, obteniendo la 30 solución de trimetilsilanolato de sodio en THF), se detuvo entonces la agitación y se mantuvo durante una noche. Se añadió al solución a ácido cítrico al 10 % a pH 3-4, se extrajo la fase acuosa con metil-*terc*-butiléter tres veces, se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, con salmuera, se secaron (temperatura menor de 90 °C) y se enfriaron a temperatura ambiente. Se añadió una mezcla de 1,2 l de HCl y 3,6 l de agua, se agitó durante 30 min, se lavó con metil-*terc*-butiléter, se ajustó el pH de la fase acuosa a 8-9 y se extrajo con metil-*terc*-butiléter. 35 Se secó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se decoloró y se concentró, consiguiendo un aceite.

#### Ejemplo preparativo 5: 2-Amino-2-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propan-1-ol

Se añadieron 60 g de LiAlH<sub>4</sub> y 1 l of THF a un matraz de 2 l enfriado con agua con hielo. Cuando se enfrió la mezcla a menos de 10 °C, se añadió gota a gota una mezcla de 118,8 gramos de 2-amino-2-(6-metoxi-1,2,3,4- 40 tetrahidronaftalen-2-il)propanoato de etilo (Ejemplo 4) y 350 ml de THF. No permaneció material de partida según la HPLC. Se mantuvo la temperatura por debajo de 30 °C mientras se añadían 100 ml de acetato de etilo. Se añadieron la mezcla concentrada 400 ml de acetato de etilo, seguido de 25 ml de agua con hielo. Se filtró la mezcla y la torta de filtrado con 300 ml de acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (100 ml 45 x 2), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se decoloraron con carbono y se concentraron. Se añadió al aceite éter, se agitó la mezcla durante una noche se filtró y se secó, facilitando 50 g de 2-amino-2-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propan-1-ol.

#### Ejemplo preparativo 6: 4-(6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

50 Se añadieron 45 g de trietilamina a 25 gramos de 2-amino-2-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen -2-il)propan-1-ol (Ejemplo 5) en 575 ml de diclorometano. Se enfrió la mezcla a 0 °C y se mantuvo por debajo de 5 °C mientras se añadían gota a gota 21 g de trifosgeno en diclorometano. Se agitó la mezcla a 20-25 °C durante 1,5 h. Se siguió la reacción por HPLC hasta que desapareció el material de partida. Se concentró la mezcla bajo presión reducida y se 55 añadieron 375 ml de acetato de etilo al residuo. Se lavó con agua (50 ml x 2), se secó, se decoloró con carbono y se concentró y secó, facilitando 10 g de 4-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona, M= 261, pureza 97 %.

#### Ejemplo preparativo 7: 4-(6-Hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

Se enfrió a -80 °C bajo nitrógeno una solución agitada de 100 gramos de 4-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 6) en 6 l de diclorometano. Se añadió gota a gota una solución de 177 g de BBr<sub>3</sub> en diclorometano; durante la adición se mantuvo la temperatura de reacción por debajo de -75 °C. Se agitó la reacción a 20 °C hasta que el material de partida fue menor de un 2 % según la HPLC. Se añadió agua con hielo para cristalizar el sólido, que entonces se filtró, se lavó con agua, se suspendió la torta en metanol y se secó, facilitando 80 g de 4-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona, M= 247,29, pureza >98 %.

#### Ejemplo preparativo 8: (4S)-4-((2S)-5-Bromo-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

Se separaron los estereoisómeros de 4-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 7, 7 g) usando cromatografía de superfluido con dos etapas. En primer lugar, usando Chiralpak AS-H (2 x 25 cm) 07-8656 (metanol al 30 %/CO<sub>2</sub>, 100 bar, 70 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 1,5 ml, 20 mg/ml, etanol:DCM 1:1), se procuraron 1,45 g del diastereómero 1 (R<sub>f</sub>= 5,32 min, pureza química >99 %, ed >99 %), 1,52 g del diastereómero 2 (R<sub>f</sub>= 6,26 min, pureza química >99 %, ed >99 %) y la mezcla de los isómeros 3 y 4. A continuación, se separaron los isómeros 3 y 4 usando Chiralpak IC (3 x 15 cm) 806271 (isopropanol al 30 %/CO<sub>2</sub>, 100 bar, 75 ml/min, 220 nm., vol. iny.: 1,25 ml, 35 mg/ml, metanol), procurando 1,28 g del diastereómero 3 (R<sub>f</sub>= 7,97 min, pureza química >99 %, ed >99 %) y 1,13 g del diastereómero 4 (R<sub>f</sub>= 8,96 min, pureza química >99 %, ed >99 %). La RMN-<sup>1</sup>H mostró que los isómeros 1 y 4 eran un par enantiomérico, y los isómeros 2 y 3 eran otro par enantiomérico.

Se añadió N-bromosuccinimida (72,0 mg, 0,000404 mol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml, 0,006 mol) a una mezcla de 4-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (100 mg, 0,0004 mol) (isómero puro 2) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml, 0,006 mol) y se agitó durante 6 h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se retiró el disolvente y se purificó el residuo con Isco (12 g de gel de sílice, MeOH al 0-40 %:DCM), dando un precipitado blanco (125 mg, 95 % de rendimiento). La RMN-<sup>1</sup>H mostró un único isómero. Se disolvió el sólido (10,1 mg) en MeOH (3 ml) y se dejó evaporar lentamente el disolvente, dando agujas blancas que se lavaron con MeOH y se recogieron (5,0 mg). LCMS 1,23 min, 328,21 ([M+2], 100% ). Los rayos X muestran la configuración (S,S), véase la FIG. 2.

Para obtener la estructura cristalina por rayos X, se cortó uno de los prismas a un tamaño de 0,03 mm x 0,10 mm x 0,10 mm, se montó en un bucle de nailon con aceite Paratone-N y se transfirió a un difractorómetro Bruker SMART APEX II equipado con un Oxford Cryosystems 700 Series Cryostream Cooler y radiación Mo K $\alpha$  ( $\lambda$ = 0,71073 Å). Se recogieron un total de 1823 imágenes a 193(2) K a  $\theta_{\text{máx}}$ = 27,50 °, con un intervalo de oscilación  $\omega$  de 0,5 °/imagen y un tiempo de exposición de 40 s/imagen usando el paquete de software APEX2 (Bruker AXS, 2006a). Se efectuaron el refinado de la celda unitaria en todas las reflexiones observadas y la reducción de datos con correcciones para Lp y degradación usando SAINT (Bruker AXS, 2006b). Se realizaron el escalado y la corrección de absorción numérica usando SADABS (Bruker AXS, 2004). Los factores de transmisión mínimo y máximo eran de 0,7429 y 0,9112, respectivamente. Se recogieron un total de 21361 reflexiones, 2977 eran únicas (R<sub>int</sub>= 0,0499) y 2708 tenían  $I > 2\sigma(I)$ . Las ausencias sistemáticas eran consistentes con un compuesto que ha cristalizado en el grupo espacial ortorrómbico P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> (nº 19). El valor medio observado de  $|E^2-1|$  era de 0,687 (frente a los valores esperados de 0,968 y 0,736 para datos céntricos y no céntricos, respectivamente).

Se resolvió la estructura mediante procedimientos directos y se refinó mediante mínimos cuadrados de matriz completa en  $F^2$  usando SHELXTL (Bruker AXS, 2001). Se encontró que la unidad asimétrica contenía una molécula de (4S)-4-((2S)-5-bromo-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona. Se refinaron todos los átomos no de hidrógeno con coeficientes de desplazamiento anisotrópico. Se asignaron a los átomos de hidrógeno coeficientes de desplazamiento anisotrópico  $U(\text{H})= 1,2U(\text{C}), 1,5U(\text{C}_{\text{metilo}}), 1,5U(\text{N})$  o  $1,5U(\text{O})$ , y se dejaron centrar sus coordenadas en sus respectivos carbonos, nitrógeno u oxígeno. El refinado convergía a  $R(F)= 0,0340$ ,  $wR(F^2)= 0,0908$  y  $S= 1,084$  para 2708 reflexiones con  $I > 2\sigma(I)$ , y a  $R(F)= 0,0392$ ,  $wR(F^2)= 0,0931$  y  $S= 1,084$  para las 2977 reflexiones únicas y 173 parámetros. El  $|\Delta/\sigma|$  máximo en el ciclo final de mínimos cuadrados era de 0,001 y los picos residuales en el mapa de Fourier de diferencias finales oscilaban de -0,286 a 0,659 eÅ<sup>-3</sup>. Se tomaron los factores de dispersión de las "International Tables for Crystallography", volumen C. (Maslen y col., 1992, y Creagh & McAuley, 1992).

El parámetro de estructura absoluta de Flack se refinó a  $x= -0,001$  (12) (frente a los valores esperados de 0 (al cabo de 3 ESD) para la estructura correcta y +1 para la estructura absoluta invertida), indicando que las coordenadas estaban en la orientación correcta (es decir, (4S)(2S)). (Flack, 1983). Para comparación, el enantiómero (4R)(2R) incorrecto dio  $R(F)= 0,0628$ ,  $wR(F^2)= 0,1627$  y  $S= 1,034$  para 2708 reflexiones con  $I > 2\sigma(I)$ , y  $R(F)= 0,0681$ ,  $wR(F^2)= 0,1664$  y  $S= 1,034$  para las 2977 reflexiones únicas y 173 parámetros. El parámetro de Flack para ese enantiómero

incorrecto era  $x = 1,01(2)$ .

**Ejemplo 9: (S)-2-Amino-2-((R)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propan-1-ol**

5 Se calentó a reflujo la mezcla de *cis*-4-*terc*-butilciclohexanol (75,8 mg, 0,000485 mol), (S)-4-((R)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (100 mg, 0,0004 mol) (isómero 1; Ejemplo 8) y trifetilfosfina (127 mg, 0,000485 mol) en tetrahidrofurano (4 ml, 0,05 mol), se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,0955 ml, 0,000485 mol), se agitó y se calentó a reflujo durante una noche. La monitorización con TLC y LCMS de 2,29 (386,43, M+1, 60 %) mostró que la reacción era incompleta. Se tomó la mezcla en DCM y se sometió a purificación  
10 por cromatografía con AcOEt/hexano (10:90 a 80:20), dando el producto (109,3 mg, 70 % de rendimiento).

Se calentó a reflujo durante una noche la mezcla de (S)-4-((R)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (109,3 mg, 0,0002835 mol) (isómero 1) e hidróxido de litio (74,7 mg, 0,00312 mol) en etanol (1,8 ml, 0,031 mol) y agua (0,60 ml, 0,033 mol). La LCMS mostró que el material de partida  
15 se había consumido y quedaba un pico de  $R_f = 1,66$  min, 360,39 ([M+1], 100 %). Se retiró el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre agua y diclorometano. Se extrajo extensamente la fase acuosa con diclorometano y se secó la fase orgánica combinada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se tomó el residuo concentrado en diclorometano y se sometió a purificación por cromatografía con diclorometano/MeOH (10:90 a 80:20), dando el producto (17,3 mg, 17 % de  
20 rendimiento). LCMS 360,39 ([M+1], 100 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 0.89 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.09-1.54 (m, 6H), 1.79-1.87 (m, 3 H), 2.04 (m, 1 H), 2.15 (m, 2H), 2.53 (dd, J = 15.5, 12.3 Hz, 1H), 2.72-2.86 (m, 3H), 3.46 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 6.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

**Ejemplo 10: (S)-2-Amino-2-((S)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propan-1-ol**

25 Se calentó a reflujo la mezcla de *cis*-4-*terc*-butilciclohexanol (75,8 mg, 0,000485 mol), (S)-4-((S)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (100 mg, 0,0004 mol) (isómero 2; Ejemplo 8) y trifetilfosfina (127 mg, 0,000485 mol) en tetrahidrofurano (4 ml, 0,05 mol), se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,0955 ml, 0,000485 mol) y se agitó y calentó a reflujo durante una noche. La monitorización con TLC y LCMS de 2,28  
30 (386,46, M+1, 40 %) mostró que la reacción era incompleta. Se tomó la mezcla en diclorometano y se sometió a purificación por cromatografía con AcOEt/hexano (10:90 a 80:20), dando el producto (46,6 mg, 30 % de rendimiento).

Se calentó a reflujo durante una noche la mezcla de (S)-4-((S)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (46,6 mg, 0,000121 mol) (isómero 2) e hidróxido de litio (31,8 mg, 0,00133 mol) en etanol (0,77 ml, 0,013 mol) y agua (0,26 ml, 0,014 mol). La LCMS mostró que el material de partida  
35 se había consumido y quedaba un pico de  $R_f = 1,66$  min. Se retiró el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre agua y diclorometano. Se extrajo extensamente la fase acuosa con diclorometano y se secó la fase orgánica combinada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se tomó el residuo concentrado en diclorometano y se sometió a purificación por  
40 cromatografía con diclorometano/MeOH (10:90 a 80:20), dando el producto (29,0 mg, 66 % de rendimiento). LCMS 360,42 ([M+1], 100 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 0.89 (s, 9H), 1.06 (s, 3H), 1.04-1.40 (m, 6H), 1.77-1.88 (m, 3 H), 1.97 (m, 1 H), 2.15 (m, 2H), 2.56 (dd, J = 15.8, 12.1 Hz, 1H), 2.71-2.84 (m, 3H), 3.47 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 6.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1 H).

45 **Ejemplo 11: (R)-2-Amino-2-((R)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propan-1-ol**

Se calentó a reflujo la mezcla de *cis*-4-*terc*-butilciclohexanol (75,8 mg, 0,000485 mol), (R)-4-((R)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (100 mg, 0,0004 mol) (isómero 3; Ejemplo 8) y trifetilfosfina (127 mg,  
50 0,000485 mol) en tetrahidrofurano (4 ml, 0,05 mol), se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,0955 ml, 0,000485 mol), se agitó y se calentó a reflujo durante una noche. La monitorización con TLC y LCMS de 2,28 (386,29, M+1, 40 %) mostró que la reacción era incompleta. Se tomó la mezcla en diclorometano y se sometió a purificación por cromatografía con AcOEt/hexano (10:90 a 80:20), dando el producto (44,3 mg, 30 %).

55 Se calentó a reflujo durante una noche la mezcla de (R)-4-((R)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (46,6 mg, 0,000121 mol) (del isómero 3) e hidróxido de litio (31,8 mg, 0,00133 mol) en etanol (0,77 ml, 0,013 mol) y agua (0,26 ml, 0,014 mol). La LCMS mostró que el material de partida se había consumido y quedaba un pico de  $R_f = 1,65$ . Se retiró el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre agua y diclorometano. Se extrajo extensamente la fase acuosa con diclorometano y se secó la fase orgánica

combinada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se tomó el residuo concentrado en diclorometano y se sometió a purificación por cromatografía con diclorometano/MeOH (10:90 a 80:20), dando el producto (21,2 mg, 49 % de rendimiento). LCMS 360,42 ([M+1], 100 %). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 0,89 (s, 9H), 1,06 (s, 3H), 1,04-1,40 (m, 6H), 1,77-1,88 (m, 3 H), 1,97 (m, 1 H), 2,15 (m, 2H), 2,56 (dd, J = 15,8, 12,1 Hz, 1H), 2,71-2,84 (m, 3H), 3,47 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5 3,51 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 6,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

**Ejemplo 12: (R)-2-Amino-2-((S)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propan-1-ol**

10 Se calentó a reflujo la mezcla de *cis*-4-*terc*-butilciclohexanol (75,8 mg, 0,000485 mol), (R)-4-((S)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (100 mg, 0,0004 mol) (isómero 4; Ejemplo 8) y trifetilfosfina (127 mg, 0,000485 mol) en tetrahidrofurano (4 ml, 0,05 mol), se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,0955 ml, 0,000485 mol), se agitó y se calentó a reflujo durante una noche. La monitorización con TLC y LCMS de 2,28 (386,39, M+1, 50 %) mostró que la reacción era incompleta. Se tomó la mezcla en diclorometano y se sometió a  
15 purificación por cromatografía con AcOEt/hexano (10:90 a 80:20), dando el producto (71,7 mg, 40 % de rendimiento).

Se calentó a reflujo durante una noche la mezcla de (R)-4-((S)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (46,6 mg, 0,000121 mol) (del isómero 4) e hidróxido de litio (31,8 mg, 0,00133 mol) en etanol (0,77 ml, 0,013 mol) y agua (0,26 ml, 0,014 mol). La LCMS mostró que el material de partida se había consumido y quedaba un pico de  $R_t = 1,66$  min. Se retiró el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre agua y diclorometano. Se extrajo extensamente la fase acuosa con diclorometano y se secó la fase orgánica combinada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se tomó el residuo concentrado en diclorometano y se sometió a purificación por  
20 cromatografía con diclorometano/MeOH (10:90 a 80:20), dando el producto (15,7 mg, 36 % de rendimiento). LCMS 360,43 ([M+1], 100 %). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 0,89 (s, 9H), 1,07 (s, 3H), 1,09-1,54 (m, 6H), 1,79-1,87 (m, 3 H), 2,04 (m, 1 H), 2,15 (m, 2H), 2,53 (dd, J = 15,5, 12,3 Hz, 1H), 2,72-2,86 (m, 3H), 3,46 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 6,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H).  
25

**30 Ejemplo de referencia 13: 2-Amino-2-(6-heptiloxiquinolin-3-il)-1-propanol**

Se disolvió 3-aminofenol (19 g, 17 mol) en  $\text{Ac}_2\text{O}$  (162 g, 1,59 mol, 9,5 eq.) y se añadió piridina (4,9 g, 0,062 mol, 0,36 eq.). Se agitó entonces la mezcla de reacción a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua con hielo (50 ml) a la mezcla y se añadió una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  a la mezcla hasta pH= 7, se extrajo entonces (acetato de etilo), se  
35 lavó (salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró, dando acetato de 3-acetamidofenilo en forma de un sólido gris (30 g, rendimiento: 93 %). ESI-MS: 194 (M+H) $^+$ .

Se cargó un matraz de tres bocas con DMF (25 ml, 0,325 mol, 3 eq.) y se añadió entonces  $\text{POCl}_3$  (70 ml, 0,758 mol, 7 eq.) a la DMF a 0 °C. Se agitó la solución a 0 °C durante 30 min. Se añadió entonces acetato de 3-acetamidofenilo  
40 (20,8 g, 0,108 mol) a la mezcla a 0 °C. Después de 30 min, se calentó la mezcla a 65 °C y se agitó durante 16 h. Se añadió entonces a la mezcla de reacción agua con hielo (300 ml) y se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado a pH= 6, se extrajo (acetato de etilo), se lavó (salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó hasta sequedad, dando el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:éter de petróleo, 3:1), dando acetato de 2-cloro-3-formilquinolin-7-ilo en forma de un sólido gris (2,67 g, rendimiento del 10 %). ESI-MS:  
45 250 (M+H) $^+$ .

Se añadió gota a gota ácido fórmico (3,48 g, 75,6 mmol, 5,4 eq.) a una solución de acetato de 2-cloro-3-formilquinolin-7-ilo (2,9 g, 14 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1,6 g, 1,4 mmol, 0,1 eq.) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (17 g, 168 mmol, 16 eq.) en DMF (100 ml) durante 5 min. Se calentó la mezcla a 110 °C durante 2 h. Se diluyó entonces la mezcla de reacción (agua),  
50 se extrajo (acetato de etilo), se lavó (salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó hasta sequedad, dando el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo, 1:1), dando 7-hidroxiquinolin-3-carbaldehído en forma de un sólido amarillo (1,45 g, rendimiento de 60 %). ESI-MS: 216 (M+H) $^+$ .

55 Se añadieron 1-bromoheptano (5,37 g, 30 mmol, 4 eq.) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,0 g, 15 mmol, 2 eq.) a una solución de 7-hidroxiquinolin-3-carbaldehído (1,3 g, 7,5 mmol) en DMF (30 ml). Se calentó la mezcla a 60 °C durante 3 h. Se diluyó entonces la mezcla de reacción (agua), se extrajo (acetato de etilo), se lavó (salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó hasta sequedad, dando el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo, 10:1), dando 7-(heptiloxi)quinoline-3-carbaldehído en forma de un sólido amarillo

(610 mg, rendimiento del 30 %). ESI-MS: 272 (M+H)<sup>+</sup>.

Se añadió gota a gota CH<sub>3</sub>MgI (2 g, 12 mmol, 2 eq.) a una solución de 7-(heptiloxi)quinolin-3-carbaldehído (1,6 g, 5,9 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C durante 10 min. Se calentó la mezcla a ta durante 8 h. Se inactivó entonces la  
5 mezcla de reacción (agua), se extrajo (acetato de etilo), se lavó (salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó hasta sequedad, dando el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo, 1:5), dando 1-(7-(heptiloxi)quinolin-3-il)etanol en forma de un aceite amarillo (1,35 g, rendimiento del 80 %). ESI-MS: 288 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Se añadió lentamente DMSO (1,6 g, 20,8 mmol, 4 eq.) a una solución de cloruro de oxalilo (987 mg, 7,8 mmol, 1,5 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (40 ml) a -78 °C bajo N<sub>2</sub>. Después de 30 min, se añadió gota a gota 1-(7-(heptiloxi)quinolin-3-il)etanol (1,5 g, 5,2 mmol) a -78 °C. Se agitó la mezcla durante 2 h a -78 °C y se añadió entonces Et<sub>3</sub>N (3,2 g, 31 mmol, 6 eq.) a -78 °C. Después de 20 min, se calentó la mezcla a temperatura ambiente. Se añadió entonces a la  
15 mezcla de reacción agua (30 ml), se extrajo (DCM), se lavó (salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó hasta sequedad, dando el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE-EA, 10:1), dando 1-(7-(heptiloxi)quinolin-3-il)etanona en forma de un sólido amarillo (1,08 g, rendimiento del 73 %). ESI-MS: 286 (M+H)<sup>+</sup>.

Se agitó una mezcla de 1-(7-(heptiloxi)quinolin-3-il)etanona (730 mg, 2,56 mmol), EtOH (2 ml), H<sub>2</sub>O (3 ml),  
20 (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,47 g, 15,36 mmol, 6 eq.) y NaCN (251 mg, 5,12 mmol, 2 eq.) durante 16 h a 60 °C. Se añadió entonces a la mezcla de reacción agua (20 ml), se extrajo (EA), se lavó (salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó hasta sequedad, dando el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE-EA, 1:2), dando 5-(7-(heptiloxi)quinolin-3-il)-5-metilimidazolidin-2,4-diona en forma de un sólido amarillo (480 mg, rendimiento del 53 %). ESI-MS: 356 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Se agitó una mezcla de 5-(7-(heptiloxi)quinolin-3-il)-5-metilimidazolidin-2,4-diona (1 g, 2,8 mmol), EtOH (2 ml), H<sub>2</sub>O (4 ml) y NaOH (2,24 g, 56 mmol, 20 eq.) durante 4 días a 110 °C. Se añadió entonces a la mezcla de reacción HCl (al 40 %) para ajustar a pH= 5 y entonces se generó ácido 2-amino-2-(7-(heptiloxi)quinolin-3-il)propanoico en forma de un sólido amarillo (740 mg, rendimiento del 80 %), sin purificación adicional para la siguiente etapa. ESI-MS: 331  
30 (M+H)<sup>+</sup>.

Se añadió LAH (138 mg, 3,6 mmol, 2 eq.) a una solución de ácido 2-amino-2-(7-(heptiloxi)quinolin-3-il)propanoico bruto (600 mg, 1,8 mmol) en THF seco (30 ml) a 0 °C bajo N<sub>2</sub>. Se calentó entonces la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió entonces a la mezcla de reacción agua (1 ml), se diluyó (EA), se filtró, se secó  
35 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó hasta sequedad, dando el producto bruto, que se purificó por HPLC prep dando 2-amino-2-(7-(heptiloxi)quinolin-3-il)propan-1-ol en forma de un sólido blanco (200 mg, rendimiento del 35 %). ESI-MS: 317 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo preparativo 14: 6-(trans-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)quinolina

40 Se dispusieron quinolin-6-ol (7,52 g, 0,0518 mol, Aldrich), 4-*terc*-butilciclohexanol (9,71 g, 0,0621 mol) y trifenilfosfina (16,32 g, 0,06222 mol, Aldrich) en un matraz y se disolvieron en tetrahidrofurano (150 ml, Acros). Se enfrió la reacción en un baño de agua fría. Se añadió entonces gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (13,0 ml, 0,0620 mol, Acros) en tetrahidrofurano (50 ml, Acros). Se dejó entonces agitar la mezcla de reacción a temperatura  
45 ambiente. Después de 26 h, se retiró el disolvente y se tomó el residuo en DCM. Se añadió gel de sílice y se retiró el disolvente. Se purificó entonces el residuo mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 0-40 % en hexanos como eluyente, dando el producto (R<sub>f</sub>= 0,22 en hexanos/acetato de etilo 3:1), 6,11 g de rendimiento (42 %).

#### 50 Ejemplo preparativo 15: 1-óxido de 6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolina

Se disolvió 6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolina (Ejemplo 14, 6,11 g, 0,0216 mol) en acetona (100 ml, Acros), seguido de ácido *m*-cloroperbenzoico (11,7 g, 0,0542 mol, Aldrich) en pequeñas porciones a TA. Se agitó entonces la mezcla de reacción a 23 °C durante 1,5 horas. Se añadió tiosulfato de sodio, 97,6 ml de una solución acuosa  
55 aturada. Se dejó agitar entonces la mezcla de reacción durante 45 minutos. Se retiró el exceso de disolventes a vacío, se diluyó el residuo con agua y se extrajo con cloruro de metileno. Se trataron las fases orgánicas combinadas con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se tomó el residuo en cloruro de metileno y se añadió gel de sílice. Se retiraron los disolventes. Se purificó entonces el residuo por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 0-10 %/DCM), dando el producto (R<sub>f</sub>= 0,19 en metanol al 5 %/cloruro de metileno). Se combinaron las fracciones apropiadas,

dando el producto con 4,99 g de rendimiento (77 %).

**Ejemplo preparativo 16: Éster etílico del ácido 2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]-2-nitropropiónico**

5

Se añadió gota a gota una solución de 2-nitropropionato de etilo (5,94 g, 0,0404 mol, Aldrich) en N,N-dimetilformamida (40 ml, Acros) a 1-óxido de 6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolina (Ejemplo 15, 10,08 g, 0,03367 mol) y anhídrido acético (4,765 ml, 0,05050 mol, Aldrich) en N,N-dimetilformamida (80 ml, Aldrich). Se agitó entonces la mezcla de reacción a TA durante 3 d. Se repartió la reacción entre Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (sat) y DCM. Se recogió la fase orgánica y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se filtró el agente de secado y se retiró el disolvente por evaporación. Se purificó entonces la mezcla mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, metanol al 0-5 % en cloruro de metileno como eluyente), dando el producto (frente de disolvente de metanol al 5 %/cloruro de metileno, R<sub>f</sub>= 0,72 en hexanos/acetato de etilo 3:1). Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron, dando 7,37 g del producto en forma de un sólido blanco (51 %).

15

**Ejemplo preparativo 17: Éster etílico del ácido 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]propiónico**

Se disolvió éster etílico del ácido 2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]-2-nitropropiónico Ejemplo 16 (Ejemplo 16, 76 mg, 0,00018 mol) en ácido acético (1,0 ml, Fisher) y se enfrió en un baño de agua a 20 °C, seguido de la adición de cinc (115 mg, 0,00176 mol, Aldrich) en porciones pequeñas. Después de 2 h, se diluyó la reacción con ácido acético y acetonitrilo y se filtró a través de un filtro de PTFE. Se retiró el exceso de disolventes a vacío y se purificó el residuo por HPLC preparativa (acetonitrilo al 10-90 % con 0,1 % de TFA), dando un producto puro (18 mg, 20 %) en forma de sal de TFA.

25

**Ejemplo 18: 2-Amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]propan-1-ol**

Se disolvió éster etílico del ácido 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]propiónico (Ejemplo 17, 18 mg en forma de sal de TFA, 0,000035 mol) en una mezcla de metanol (2,0 ml, Acros) y tetrahidrofurano (2,0 ml, Acros) y se añadió entonces tetrahidroborato de sodio (3,8 mg, 0,00010 mol, Aldrich). Después de 2 h, se añadió tetrahidroborato de sodio adicional (8,1 mg, 0,00021 mol, Aldrich). Después de 2 h adicionales, se inactivó la mezcla de reacción con 250 µl de NH<sub>4</sub>Cl saturado y se retiraron los disolventes a vacío. Se añadió DMSO (1/2 ml) al residuo pero no se solubilizó completamente. Se repartió el material entre cloruro de metileno y agua. Se rompió la emulsión añadiendo cloruro de sodio saturado y cloruro de sodio sólido. Se secaron las fases orgánicas con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo por HPLC preparativa, dando el producto (6,3 mg, 38 %) en forma de sal de TFA. MS: m/z= 357,20 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.46 (m, 2H), 7.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.24 - 4.36 (m, 1H), 4.12 - 4.21 (m, 2H), 2.23 - 2.32 (m, 2H), 1.88 - 1.96 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.41 - 1.54 (m, 2H), 1.10 - 1.27 (m, 3H), 0.91 (s, 9H).

**Ejemplo preparativo 19: Éster etílico del ácido 2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-yodoquinolin-2-il]-2-nitropropiónico**

Se añadieron N-yodosuccinimida (3446 mg, 0,01532 mol, Aldrich) y tetracloruro de circonio (481 mg, 0,00206 mol, Aldrich) a una solución de éster etílico del ácido 2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]-2-nitropropiónico (Ejemplo 16, 4,37 g, 0,0102 mol) en cloruro de metileno (150 ml, Acros) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtró la reacción a través de Celite, se lavó y se filtró entonces a través de un papel de filtro. Se mantuvo la solución a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó entonces el disolvente hasta aproximadamente 100 ml y se añadió entonces gel de sílice. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice, usando acetato de etilo al 0-25 % en hexanos como eluyente, dando el producto (R<sub>f</sub>= 0,33 en hexanos/acetato de etilo 7:1) con 5,28 g de rendimiento (93 %). Se observa que el producto contiene un 6 % de material no identificado (posiblemente el cloruro análogo).

**Ejemplo preparativo 19A: Éster etílico del ácido 2-16-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]-2-nitropropiónico**

55

Se desgasificó una solución de éster etílico del ácido 2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-yodoquinolin-2-il]-2-nitropropiónico (Ejemplo 19, 5,28 g, 9,52 mmol) y hexametilfosforamida (8,37 ml, 47,6 mmol, Fluka) en N,N-dimetilformamida (55 ml, Aldrich) mediante agitación vigorosa mientras se pasa argón a través del aparato (5 min). Se añadió a esto yoduro de cobre (I) (3,26 g, 17,1 mmol, Aldrich) y fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (6,24 ml,

47,6 mmol, Aldrich) y se agitó la reacción en un recipiente sellado a 80 °C bajo atmósfera de argón. Después de agitar durante 17 horas, se evaporó la reacción y se diluyó entonces con cloruro de metileno. Se añadió gel de sílice y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el material por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 0-35 % en hexanos como eluyente (Rf= 0,25 en acetato de etilo/hexanos 7:1), dando el producto con 4,71 g (100 %) de rendimiento. La impureza observada en éster etílico del ácido 2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-yodoquinolin-2-il]-2-nitropropiónico sigue presente, a menos de un 5 %.

**Ejemplo preparativo 20: Éster etílico del ácido 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]propiónico**

10

Se sintetizó éster etílico del ácido 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]propiónico como para el éster etílico del ácido 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]propiónico (Ejemplo 17) con 20 % de rendimiento (sal de TFA) usando éster etílico del ácido 2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]-2-nitropropiónico (Ejemplo 19A) como material de partida.

15

**Ejemplo 21: 2-Amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]propan-1-ol**

Se sintetizó 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]propan-1-ol como para 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]propan-1-ol (Ejemplo 18) con 49 % de rendimiento (sal de TFA) usando éster etílico del ácido 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]propiónico como material de partida (Ejemplo 20, sal de TFA). MS: m/z= 425,20 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 8.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.33 - 4.45 (m, 1H), 4.08 - 4.25 (m, 2H), 2.15 - 2.27 (m, 2H), 1.85 - 1.98 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.48 - 1.64 (m, 2H), 1.04 - 1.24 (m, 3H), 0.90 (s, 9H).

20

**Ejemplo preparativo 22: Éster etílico del ácido 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]propiónico, enantiómero 1, y éster etílico del ácido 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]propiónico, enantiómero 2**

Se separó éster etílico del ácido 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]propiónico (Ejemplo 17, mezcla racémica, 522 mg) por cromatografía quiral (ChiralPak IC (3 x 15 cm), EtOH al 35 % (0,1 % de DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar, 75 ml/min, 220 nm, vol. iny. 0,5 ml, 26 mg/ml, metanol). Se aislaron 220 mg (42 %) del enantiómero 1 (RT= 1,65 min en Chiralpak IC 15 x 0,46 cm, etanol al 40 % (DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar, 3 ml/min, 220 nm) y 226 mg (43 %) del enantiómero 2 (RT= 2,25 min, mismas condiciones).

25

**Ejemplo 23: 2-Amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]-propan-1-ol, enantiómero 1**

Se sintetizó 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]-propan-1-ol, enantiómero 1, como para 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]propan-1-ol (Ejemplo 18) con 31 % de rendimiento en forma de sal de bis-TFA, usando éster etílico del ácido 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]propiónico, enantiómero 1, (Ejemplo 22) como material de partida. MS: m/z= 357,30 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.47 (m, 2H), 7.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.35 (m, 1H), 4.11 - 4.23 (m, 2H), 2.24 - 2.32 (m, 2H), 1.88 - 1.97 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.41 - 1.54 (m, 2H), 1.10 - 1.31 (m, 3H), 0.91 (s, 9H).

30

**Ejemplo 24: 2-Amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]-propan-1-ol, enantiómero 2**

Se sintetizó 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]-propan-1-ol, enantiómero 2, como para 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]propan-1-ol (Ejemplo 18) con 19 % de rendimiento en forma de sal de bis-TFA, usando éster etílico del ácido 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]propiónico, enantiómero 2 (Ejemplo 22), como material de partida. MS: m/z= 357,20 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.48 (m, 2H), 7.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.35 (m, 1H), 4.10 - 4.23 (m, 2H), 2.23 - 2.32 (m, 2H), 1.88 - 1.98 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.41 - 1.54 (m, 2H), 1.10 - 1.28 (m, 3H), 0.91 (s, 9H).

35

**Ejemplo preparativo 25: Éster etílico del ácido 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]propiónico, enantiómero 1, y éster etílico del ácido 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]propiónico, enantiómero 2**

Se separó éster etílico del ácido 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]propiónico racémico (Ejemplo 20, 755 mg) en dos enantiómeros por Chiralpak IC (3 x 15 cm); metanol al 20 % (0,1 % de DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar; 75 ml/min, 220 nm; vol. iny. 0,3 ml, 38 mg/ml, metanol. Se aislaron: enantiómero 1: 323 mg (43 %), > 99 %, > 99 % de ee, RT= 1,22 min en Chiralpak IC (15 x 0,46 cm); metanol al 40 % (DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar; 3 ml/min, 220 nm. Enantiómero 2: 322 mg (43 %), > 99 %, > 98 % de ee, RT= 1,34 min en Chiralpak IC (15 x 0,46 cm); metanol al 40 % (DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar; 3 ml/min, 220 nm.

**Ejemplo 26: 2-Amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]propan-1-ol, enantiómero 1**

10

Se sintetizó 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]propan-1-ol, enantiómero 1, como para 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]propan-1-ol (Ejemplo 18) con 52 % de rendimiento en forma de sal de bis-TFA usando éster etílico del ácido 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]propiónico, enantiómero 1 (Ejemplo 25), como material de partida. MS: m/z= 425,30 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 8.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.60 (m, 2H), 4.31 - 4.44 (m, 1H), 4.09 - 4.26 (m, 2H), 2.13 - 2.25 (m, 2H), 1.85 - 1.95 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.48 - 1.62 (m, 2H), 1.03 - 1.22 (m, 3H), 0.90 (s, 9H).

**Ejemplo 27: 2-Amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]propan-1-ol, enantiómero 2**

20

Se sintetizó 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]propan-1-ol, enantiómero 2, como para 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]propan-1-ol (Ejemplo 17) con 55 % de rendimiento en forma de sal de bis-TFA usando éster etílico del ácido 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]propiónico, enantiómero 2 (Ejemplo 25) como material de partida. MS: m/z= 425,30 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 8.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.30 - 4.44 (m, 1H), 4.06 - 4.24 (m, 2H), 2.12 - 2.26 (m, 2H), 1.85 - 1.95 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.48 - 1.62 (m, 2H), 1.03 - 1.22 (m, 3H), 0.90 (s, 9H).

**Ejemplo preparativo 28: Éster *terc*-butílico del ácido {1-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]-2-hidroxi-1-metiletil}carbámico, enantiómero 1**

30

Se disolvió 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]propan-1-ol, enantiómero 1 (Ejemplo 23, 0,1055 g, 0,0001805 mol en forma de sal de bis-TFA) en cloroformo (2,0 ml, Aldrich) junto con dicarbonato de di-*terc*-butilo (89 mg, 0,00041 mol, Aldrich). Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1,0 ml, 0,010 mol) y se agitó vigorosamente la reacción durante 16 h. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno y se retiró la fase acuosa. Se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó el disolvente y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 0-50 % en hexanos como eluyente, dando el producto (Rf= 0,20 en hexanos/acetato de etilo 3:1) con 81 mg de rendimiento (98 %).

40

**Ejemplo preparativo 29: Éster *terc*-butílico del ácido [1-[6-(4-trans-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]-2-(di-*terc*-butoxifosforiloxi)-1-metiletil]carbámico, enantiómero 1**

Se añadió N,N-dietilfosforamidita de di-*terc*-butilo (247 ul, 0,000887 mol, Aldrich) a una solución de éster *terc*-butílico del ácido {1-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]-2-hidroxi-1-metiletil}carbámico, enantiómero 1 (Ejemplo 28, 81,0 mg, 0,000177 mol) y 1H-tetrazol (0,124 g, 0,00177 mol, Waterstone) en tetrahidrofurano (1,2 ml, Acros) a ta. Después de 2 h, se oxidó la fosfita con peróxido de hidrógeno (118 ul, 0,00115 mol, Aldrich) y se agitó durante 1 hora. Se inactivó entonces la reacción con NaS<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10 % en bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con AcOEt, se lavó con cloruro de sodio saturado y se secó entonces con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se filtró el agente de secado y se concentró la fase orgánica a vacío, procurando el producto bruto. Se tomó el producto bruto en DCM y se purificó usando cromatografía en gel de sílice que usa acetato de etilo al 0-100 % en hexanos como eluyente. Se aisló el producto (Rf= 0,47 en hexanos/acetato de etilo 1:1 con 86 mg de rendimiento (75 %).

**Ejemplo 30: Éster mono-{2-amino-2-[6-(4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]propílico} del ácido fosfórico, enantiómero 1**

55

Se añadieron cloruro de hidrógeno 12 M en agua (1,0 ml, Fisher) y ácido acético (5,0 ml, Fisher) a éster *terc*-butílico del ácido [1-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]-2-(di-*terc*-butoxifosforiloxi)-1-metiletil]carbámico, enantiómero 1 (Ejemplo 29, 86 mg, 0,00013 mol) y se agitó la solución durante 1,5 h a TA. La retirada del disolvente

dio un aceite que se purificó por HPLC preparativa, dando el producto con 14 mg de rendimiento en forma de sal de bis-TFA (16 %). MS:  $m/z = 437,62 [M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm: 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.35 - 4.45 (m, 1H), 4.27 - 4.35 (m, 1H), 3.95 - 4.01 (m, 1H), 2.24 - 2.34 (m, 2H), 1.89 - 1.98 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.38 - 1.53 (m, 2H), 1.22 - 1.37 (m, 2H), 1.08 - 1.20 (m, J = 13.6 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H).

**Ejemplo preparativo 31: Éster *terc*-butílico del ácido {11-16-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]-2-hidroxi-1-metiletil}carbámico, enantiómero 1**

10 Se sintetizó éster *terc*-butílico del ácido {1-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]-2-hidroxi-1-metiletil}carbámico, enantiómero 1, como para éster *terc*-butílico del ácido {1-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]-2-hidroxi-1-metiletil}carbámico, enantiómero 1 (Ejemplo 28) con 95 % de rendimiento usando 2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]propan-1-ol, enantiómero 1 (Ejemplo 26), como material de partida (sal de bis-TFA).

15

**Ejemplo preparativo 32: Éster *terc*-butílico del ácido [1-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]-2-(di-*terc*-butoxifosforiloxi)-1-metiletil]carbámico, enantiómero 1**

Se sintetizó éster *terc*-butílico del ácido [1-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]-2-(di-*terc*-butoxifosforiloxi)-1-metiletil]carbámico, enantiómero 1, como para éster *terc*-butílico de ácido [1-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]-2-(di-*terc*-butoxifosforiloxi)-1-metiletil]carbámico, enantiómero 1 (Ejemplo 29) con 68 % de rendimiento usando éster *terc*-butílico del ácido {1-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]-2-hidroxi-1-metiletil}carbámico, enantiómero 1 (Ejemplo 31) como material de partida.

**25 Ejemplo 33: Éster mono-{2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]propílico} del ácido fosfórico, enantiómero 1**

Se sintetizó éster mono-{2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]propílico} del ácido fosfórico, enantiómero 1, como para éster mono-{2-amino-2-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]propílico} del ácido fosfórico, enantiómero 1 (Ejemplo 30) con 88 % de rendimiento en forma de sal de bis-HCl usando éster *terc*-butílico del ácido [1-[6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinolin-2-il]-2-(di-*terc*-butoxifosforiloxi)-1-metiletil]carbámico, enantiómero 1 (Ejemplo 32) como material de partida. (Se observa que la purificación con HPLC no era necesaria y el compuesto se aisló en forma de una sal de bis-HCl). MS:  $m/z = 505,20 [M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm: 8.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.62 (m, 1H), 4.34 - 4.42 (m, 1H), 4.26 - 4.34 (m, 1H), 2.17 - 2.29 (m, 2H), 1.88 - 1.98 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.45 - 1.59 (m, 2H), 1.20 - 1.34 (m, 2H), 1.07 - 1.19 (m, 1H), 0.93 (s, 9H).

35

**Ejemplo preparativo 34: 6-Heptiloxiquinolona**

40 Se dispusieron quinolin-6-ol (1, 2,00 g, 0,0138 mol), 1-heptanol (1,60 g, 0,0138 mol) y trifetilfosfina (4,34 g, 0,0165 mol) en un matraz y se disolvieron en tetrahidrofurano (200 ml, 2 mol) a 23 °C. Se añadió entonces gota a gota una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (3,46 ml, 0,0165 mol) en THF (5 ml). Se dejó agitar entonces la mezcla de reacción a 23 °C durante 15 horas. Se retiró el disolvente y se purificó entonces el residuo mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, 120 g, MeOH al 5 % en DCM), dando 2,95 g de producto (88 %).  $^1H$  NMR (CHLOROFORM- $d$ )  $\delta$ : 8.76 (dd, J = 4.0, 1.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 15.9, 8.7 Hz, 2H), 7.31 - 7.44 (m, 2H), 7.07 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.79 - 1.96 (m, 2H), 1.45 - 1.60 (m, 4H), 1.14 - 1.45 (m, 4H), 0.82 - 0.99 (m, 3H). MS (M+1): 244.20.

45

**Ejemplo preparativo 35: 1-Óxido de 6-heptiloxiquinolona**

50 Se disolvió 6-heptiloxiquinolona (Ejemplo 34, 1000,0 mg, 0,0041094 mol) en acetona (20 ml, 0,3 mol), seguido de ácido *m*-cloroperbenzoico (1060 mg, 0,00493 mol) en pequeñas porciones a 23 °C. Se agitó entonces la mezcla de reacción a 23 °C durante 3 horas y la LC/MS indicó que todo el material de partida se había convertido en el producto deseado. Se añadió una solución de tiosulfato de sodio (1950 mg, 0,0123 mol). Se dejó agitar entonces la mezcla de reacción durante 1 hora. Se retiró el exceso de disolventes a vacío y se trató el residuo con DCM (100 X3 ml). Se trataron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se filtraron. Se purificó entonces la mezcla bruta mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, 120 g, MeOH al 0-8 %/DCM), dando 653 mg (53 %) de producto puro.  $^1H$  NMR (CHLOROFORM- $d$ )  $\delta$ : 8.65 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.80 - 1.92 (m, 2H), 1.44 - 1.57 (m, 2H), 1.28 - 1.44 (m, 6H), 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 3H). MS (M+1): 260.20.

55

**Ejemplo preparativo 36: 2-(6-Heptiloxiquinolin-2-il)-2-nitropropanoato de etilo**

Se añadió gota a gota una solución de 1-óxido de 6-heptiloxiquinolina (Ejemplo 35, 500 mg, 0,002 mol) y anhídrido acético (0,255 ml, 0,00270 mol) en N,N-dimetilformamida (5 ml, 0,06 mol) a una solución de 2-nitropropanoato de etilo (284 mg, 0,00193 mol) en DMF (2 ml) a 23 °C. Se agitó entonces la mezcla de reacción a 23 °C durante 12 horas. Se calentó entonces la mezcla de reacción a 50 °C durante 6 horas. Se retiró el disolvente a vacío y se trató el residuo con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (sat) y DCM. Se recogió la fase orgánica y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se purificó entonces la mezcla mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, 24 g, acetato de etilo al 0-35 %/hexanos), dando un producto puro, 523 mg (70 %). <sup>1</sup>H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.82 - 1.93 (m, 2H), 1.45 - 1.56 (m, 2H), 1.26 - 1.44 (m, 9H), 0.92 (t, J = 6.7 Hz, 3H). MS (M+1): 389.30.

**Ejemplo preparativo 37: 2-Amino-2-(6-heptiloxiquinolin-2-il)propanoato de etilo**

Se disolvió 2-(6-heptiloxiquinolin-2-il)-2-nitropropanoato de etilo (Ejemplo 36, 325,0 mg, 0,0008366 mol) en ácido acético (5 ml, 0,09 mol) y se enfrió a 10 °C, seguido de cinc (547,1 mg, 0,008366 mol) en porciones muy pequeñas para mantener la temperatura constante. Se dejó agitar entonces la mezcla de reacción durante 5 horas adicionales y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se retiró el exceso de disolventes a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC (acetonitrilo al 10-100 % con 0,1 % de ácido fórmico), dando un producto puro (57,0 mg, 14 %). <sup>1</sup>H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.77 - 1.93 (m, 5H), 1.44 - 1.57 (m, 2H), 1.28 - 1.44 (m, 6H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 3H). MS (M+1): 359.30.

**25 Ejemplo de referencia 38: 2-Amino-2-(6-(heptiloxi)quinolin-2-il)propan-1-ol**

Se disolvió 2-amino-2-(6-heptiloxiquinolin-2-il)propanoato de etilo (Ejemplo 37, 7, 5,0 mg, 0,000014 mol) en una mezcla de metanol (1,0 ml, 0,025 mol) y tetrahidrofurano (1,0 ml, 0,012 mol), seguido de tetrahidroborato de sodio (1,06 mg, 0,0000279 mol) en porciones pequeñas a 23 °C. Se dejó agitar entonces la mezcla de reacción durante 2 horas. Se inactivó la mezcla de reacción con NH<sub>4</sub>Cl (sat) y se retiraron los disolventes a vacío. Se trató entonces el residuo sólido con MeOH/DCM y se purificó el producto bruto mediante HPLC, dando producto puro (4 mg, 70 %). <sup>1</sup>H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.51 (m, 2H), 7.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.14 (br. s., 2H), 4.08 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.81 - 1.93 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.21 - 1.44 (m, 6H), 0.81 - 0.99 (m, 3H). MS (ES, M+1): 317.30.

**Ejemplo preparativo 39: 5-(Heptiloxi)-2-nitrobenzaldehído**

Se dispusieron 5-hidroxi-2-nitrobenzaldehído (3,60 g, 0,0215 mol), 1-heptanol (2,50 g, 0,0215 mol) y trifetilfosfina unida a polímero (3 mmol/g de carga; 9 g, 0,028 mol) en un matraz, seguido de tetrahidrofurano (300 ml, 4 mol). Se añadió entonces gota a gota una solución de éster di-*terc*-butílico del ácido azodicarboxílico (5,94 g, 0,0258 mol) en THF (15 ml) a 23 °C. Se dejó agitar entonces la mezcla de reacción durante 1 día. Se filtró a través de una almohadilla de Celite y se purificó entonces la mezcla bruta mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, 120 g, acetato de etilo al 0-100 %/hexanos), dando un producto puro (3,25 g, 57 %). <sup>1</sup>H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 10.50 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.76 - 1.92 (m, 2H), 1.42 - 1.53 (m, 2H), 1.21 - 1.42 (m, 6H), 0.82 - 0.99 (m, 3H). MS (M+1): 266.20.

**Ejemplo preparativo 40: 2-(5-Heptiloxi)-2-nitrofenil-1,3-dioxolano**

Se dispusieron 5-(heptiloxil)-2-nitrobenzaldehído (Ejemplo 39, 3, 1,00 g, 0,00377 mol) y 1,2-bis(trimetilsilil)oxietano (0,924 ml, 0,00377 mol) en un vial de 40 ml, seguido de cloruro de metileno (50 ml, 0,8 mol). Se enfrió la mezcla de reacción a -78 °C y se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,03 ml, 0,0002 mol) bajo N<sub>2</sub>. Se dejó agitar la mezcla de reacción durante aproximadamente 3 horas a -78 °C. Se calentó entonces la mezcla de reacción a 23 °C y se enfrió entonces a -78 °C de nuevo. Se añadió una solución de NaOH (4N) para inactivar la reacción y se separó la fase orgánica. Se purificó entonces la mezcla bruta mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, 24 g, acetato de etilo al 0-35 %/hexanos), dando el producto deseado (1030 mg, 88 %). <sup>1</sup>H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.98 - 4.12 (m, 6H), 1.74 - 1.90 (m, 2H), 1.42 - 1.53 (m, 2H), 1.24 - 1.41 (m, 6H), 0.83 - 0.98 (m, 3H). MS (M+1): 310.20.

**Ejemplo preparativo 41: 2-(1,3-Dioxolan-2-il)-4-heptiloxianilina**

Se dispusieron 2-(5-heptiloxi)-2-nitrofenil-1,3-dioxolano (Ejemplo 40, 4, 950,00 mg, 0,0030709 mol), dióxido de platino (40 mg, 0,0002 mol) y acetato de sodio trihidratado (30 mg, 0,0002 mol) en un matraz a presión, seguido de acetato de etilo (50 ml, 0,5 mol). Se purgó entonces la mezcla de reacción bajo N<sub>2</sub> al menos 3 veces y se introdujo H<sub>2</sub> (se purgó 3 veces) y se mantuvo a 52 psi durante 3 horas. Se filtró entonces la mezcla de reacción y se retiró el disolvente, dando un producto puro (855 mg, 100 %). <sup>1</sup>H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 6.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.01 - 4.18 (m, 4H), 3.81 - 3.95 (m, 2H), 1.67 - 1.81 (m, 2H), 1.56 (br. s., 2H), 1.38 - 1.50 (m, 2H), 1.20 - 1.38 (m, 4H), 0.84 - 0.95 (m, 3H). MS (M+1): 280.20.

#### 10 Ejemplo preparativo 42: (R)-3-(Metoximetoxi)-2-metilpropanoato de metilo

Se disolvió éster metílico del ácido (R)-3-hidroxi-2-metilpropiónico (8,60 g, 0,0728 mol) en cloruro de metileno (200 ml, 3 mol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (25,4 ml, 0,146 mol). Se enfrió entonces la mezcla de reacción a -78 °C y se añadió gota a gota clorometilmetiléter (9,48 ml, 0,0874 mol). Se dejó calentar entonces la mezcla de reacción gradualmente durante 5 horas a 23 °C y se inactivó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (sat). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera y se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, 120 g, acetato de etilo al 0-30 %/hexanos), dando 10,3 g de producto líquido transparente (87 %). <sup>1</sup>H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 4.61 (s, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.58 (dd, J = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.77 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

20

#### Ejemplo preparativo 43: ácido (R)-3-(Metoximetoxi)-2-metilpropanoico

Se disolvió (R)-3-(metoximetoxi)-2-metilpropanoato de metilo (Ejemplo 42, 7, 5,00 g, 0,0308 mol) en metanol (50 ml, 1 mol). Se enfrió entonces la solución a -78 °C. Se añadió gradualmente metóxido de sodio (5,26 g, 0,0925 mol) (en porciones muy pequeñas) seguido de agua (1,11 ml, 0,0616 mol) a -78 °C. Se agitó entonces la mezcla de reacción a 23 °C durante 12 horas. Se añadió una porción adicional de NaOMe (95 %, 1,0 g) a la mezcla de reacción, seguido de H<sub>2</sub>O (0,8 ml). Se dejó agitar la mezcla de reacción a 23 °C durante 4 horas. Se retiraron todos los disolventes a vacío y antes se inactivaron con HCl concentrado a pH~ 5. Se retiró el exceso de disolventes a vacío. Se extrajo el residuo con DCM (50 X3 ml). Se trataron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La retirada del disolvente dio un producto líquido (4,37 g, 96 %). RMN-<sup>1</sup>H (cloroformo-d) δ: 4.64 (s, 2H), 3.69-3.82 (m, 1H), 3.56-3.68 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 1.23 (d, J= 7,3 Hz, 3H).

#### Ejemplo preparativo 44: (R)-N-2-(1,3-Dioxolan-2-il)-4-heptiloxifenil-3-metoximetoxi-2-metilpropanamida

Se disolvió ácido (R)-3-(metoximetoxi)-2-metilpropanoico (Ejemplo 43, 1,27 g, 0,00859 mol) en cloruro de metileno (20 ml, 0,4 mol) y se enfrió a -78 °C, seguido de cloruro de oxalilo (0,909 ml, 0,0107 mol) y cantidades catalíticas de N,N-dimetilformamida (0,006 ml, 0,00007 mol). Se dejó calentar la mezcla de reacción gradualmente hasta que aparecieron burbujas. Se mantuvo entonces la mezcla de reacción a esta temperatura hasta que cesó el burbujeo. Se enfrió entonces la mezcla de reacción de nuevo a -78 °C y se retiró el exceso de reactivo y disolvente a vacío. Se redisolvió entonces el residuo bruto en THF (5 ml) y se añadió gota a gota a una solución de 2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-heptiloxianilina (Ejemplo 41, 2,00 g, 0,00716 mol) y trietilamina (2,00 ml, 0,0143 mol) en tetrahidrofurano (60 ml, 0,8 mol) a -78 °C. Se calentó entonces la mezcla de reacción gradualmente a 23 °C durante 2 horas adicionales antes de inactivar con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. Se retiraron los disolventes a vacío y se trató el residuo con DCM (50 X 3 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificaron mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, 40 g, acetato de etilo al 0-50 %/hexanos), dando un producto deseado (2,83 g, 97 %). <sup>1</sup>H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 8.48 (br. s., 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.01 - 4.18 (m, 4H), 3.95 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.71 - 3.81 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.60 - 2.76 (m, 1H), 1.69 - 1.84 (m, 2H), 1.58 (br. s., 2H), 1.39 - 1.51 (m, 2H), 1.15 - 1.39 (m, 7H), 0.90 (t, J = 6.7 Hz, 3H). MS (M+1): 410.30.

50

#### Ejemplo preparativo 45: (R)-N-(2-Formil-4-heptiloxifenil)-3-metoximetoxi-2-metilpropanamida

Se disolvió (R)-N-2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-heptiloxifenil-3-metoximetoxi-2-metilpropanamida (Ejemplo 44, 2,80 g, 0,00684 mol) en acetona (20 ml, 0,2 mol), seguido de cloruro de hidrógeno 6 M en agua (5 ml) a 0 °C. Se calentó entonces la mezcla de reacción gradualmente a 23 °C durante 1 hora. Se añadió entonces NaHCO<sub>3</sub> (sat), dando pH~ 7. Se retiró la acetona a vacío y se extrajo el residuo con DCM (50 X3 ml). Se secaron entonces las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La retirada de disolvente dio el producto deseado (2,50 g, 100 %). <sup>1</sup>H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 11.00 (br. s., 1H), 9.89 (s, 1H), 8.72 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.06 - 7.22 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.00 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.74 - 3.87 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 1.68 - 1.89 (m, 2H),

1.58 (br. s., 2H), 1.17 - 1.52 (m, 9H), 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 3H). MS (M+1): 366.30.

**Ejemplo preparativo 46: (S)-6-Heptiloxi-2-(1-metoximetoxipropan-2-il)quinazolina**

5 Se disolvió (R)-N-(2-formil-4-heptiloxifenil)-3-metoximetoxi-2-metilpropanamida (Ejemplo 45, 2,50 g, 0,00684 mol) en metanol (200 ml, 5 mol) y se enfrió a -78 °C, seguido de burbujeo con amoníaco (20 g, 1 mol) durante 3 horas. Se transfirió entonces la mezcla de reacción a un reactor a alta presión preenfriado y se calentó a 130 °C durante 15 horas (310 psi). Se retiró el disolvente y se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, 40 g, acetato de etilo al 0-60 %/hexanos), dando el producto deseado (1,78 g, 75 %). <sup>1</sup>H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 9.26 (s, 1H),  
10 7.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.68 (m, 2H), 4.02 - 4.16 (m, 3H), 3.85 (dd, J = 9.4, 6.4 Hz, 1H), 3.45 - 3.61 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 1.79 - 1.95 (m, 2H), 1.45 - 1.57 (m, 2H), 1.27 - 1.45 (m, 9H), 0,91 (t, J = 6,7 Hz, 3H). MS (M+1): 347,30.

**Ejemplo preparativo 47: (S)-2-(6-Heptiloxiquinazolin-2-il)propan-1-ol**

15 Se disolvió (S)-6-heptiloxi-2-(1-metoximetoxipropan-2-il)quinazolina (Ejemplo 46, 1500 mg, 0,0043 mol) en metanol (60 ml, 1 mol), seguido de cloruro de hidrógeno 6 M en agua (20 ml) a 0 °C. Se calentó entonces la mezcla de reacción a 80 °C durante 30 minutos. Se añadió entonces K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado en porciones pequeñas (pH~ 8) y se retiró el MeOH a vacío. Se trató la fase acuosa con DCM (50 X 5 ml). Se lavaron entonces las fases orgánicas  
20 combinadas con agua y salmuera y se secaron entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, 4 g, acetato de etilo al 0-100 %/hexanos), dando 1,10g (84 %) y 189 mg del producto secundario metiléter. <sup>1</sup>H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 9.25 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.62 (m, 1H), 7.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.18 - 4.29 (m, 1H), 4.04 - 4.15 (m, 3H), 3.90 - 4.03 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 1.79 - 1.97 (m, 2H), 1.21 - 1.60 (m, 11H), 0,92 (t, J = 6.8 Hz, 3H). MS (M+1): 303.30.

25

**Ejemplo preparativo 48: (S)-Carbamato de 2-(6-heptiloxiquinazolin-2-il)propilo**

Se disolvió (S)-2-(6-heptiloxi-quinazolin-2-il)-propan-1-ol (Ejemplo 47, 13, 950 mg, 0,0031 mol) en cloruro de metileno (100 ml, 2 mol), seguido de tricloroacetilisocianato (449 µl, 0,00377 mol) gota a gota a 0 °C. Se calentó  
30 entonces la mezcla de reacción gradualmente a 23 °C y se agitó durante 1 hora adicional. Se retiró el disolvente a vacío y se redisolvió el residuo en metanol (100 ml, 3 mol), seguido de carbonato de potasio (5000 mg, 0,03 mol) y agua (20 ml, 1 mol) a 0 °C. Se calentó entonces la mezcla de reacción a 23 °C y se agitó durante 3 horas. Se retiró el MeOH a vacío y se trató la fase acuosa con DCM (10 X 5 ml). Se lavaron entonces las fases orgánicas  
35 combinadas con agua y salmuera y se secaron entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, 4 g, acetato de etilo al 0-100 %/hexanos), dando 1,05 g, (97 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ: 9.24 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 10.5, 8.0 Hz, 1H), 4.51 (br. s., 2H), 4.45 (dd, J = 10.5, 6.0 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.47 - 3.62 (m, 1H), 1.81 - 1.92 (m, 2H), 1.40 - 1.65 (m, 11H), 0.82 - 0.96 (m, 3H). MS (ES, M+1): 346.30.

40 **Ejemplo preparativo 49: (R)-4-(6-Heptiloxiquinazolin-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona**

Se disolvió (S)-carbamato de 2-(6-heptiloxiquinazolin-2-il)propilo (Ejemplo 48, 14, 350 mg, 0,0010 mol) en tolueno (20 ml, 0,2 mol), seguido de monóxido de magnesio (93,9 mg, 0,00233 mol), diacetato de yodobenceno (359 mg, 0,00111 mol) y finalmente Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (35 mg, 0,000046 mol). Se calentó entonces la mezcla de reacción a 40 °C  
45 durante 3 días. Se añadió DCM a la mezcla de reacción y se filtró la mezcla de reacción. Se purificó entonces la mezcla bruta mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, 12 g, acetato de etilo al 0-80 %/hexanos), dando 53 mg del producto deseado (15 %) y 215,0 mg de 14. <sup>1</sup>H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 9.27 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.19 (br. s., 1H), 5.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.80 - 1.97 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.21 - 1.60 (m, 8H), 0.91 (t, J = 6.7 Hz, 3H). MS (M+1): 344.30.

50

**Ejemplo de referencia 50: (R)-2-Amino-2-(6-heptiloxiquinazolin-2-il)propan-1-ol**

Se disolvió (R)-4-(6-heptiloxiquinazolin-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 49, 40,0 mg, 0,000116 mol) en etanol (2 ml, 0,03 mol), seguido de hidróxido de litio 4 M en agua (1 ml). Se calentó entonces la mezcla de reacción a 80 °C  
55 durante 2 horas. Se extrajo el sólido con DCM y se purificó mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, 4 g, 0-100 % (MeOH al 10 % con amoníaco 2 N en DCM y DCM), dando el producto deseado (21 mg, 57 %). <sup>1</sup>H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 9.25 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.60 (br. s., 3H), 4.26 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.81 - 2.00 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.43 - 1.61 (m, 2H), 1.20 - 1.43 (m, 4H), 0.84 - 1.01 (m, 3H). MS (ES, M+1): 318.30.

**Ejemplo de referencia 51: (R)-Dihidrogenofosfato de 2-amino-2-(6-(heptiloxi)quinazolin-2-il)propilo**

Se usó un procedimiento en tres etapas similar al usado para el éster mono-{2-amino-2-[6-(4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]propílico} del ácido fosfórico, enantiómero 1 (Ejemplos 28-30), para elaborar el compuesto del título a partir de (R)-2-amino-2-(6-heptiloxiquinazolin-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 50). <sup>1</sup>H NMR (MeOD) δ: 9.49 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 10.9, 4.9 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.83 - 1.96 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.48 - 1.60 (m, 2H), 1.23 - 1.47 (m, 6H), 0.84 - 0.99 (m, 3H). MS (M+1): 398.30.

10

**Ejemplo preparativo 52: 5-Metoxi-2-nitrobenzaldehído**

Se disolvió 5-hidroxi-2-nitrobenzaldehído (25,0 g, 150 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml, 2000 mmol), seguido de carbonato de potasio (20,7 g, 150 mmol) y yoduro de metilo (10,2 ml, 164 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 10 horas a 23 °C. Se añadió acetato de etilo (1000 ml) y se lavó la mezcla con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. La retirada de disolvente dio un producto sólido bruto, que se trató con DCM y hexanos. Se recogió el sólido y se lavó con hexanos (27,0 g, 100 %). <sup>1</sup>H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 10.50 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H). MS (M+1): 182.10.

15

**20 Ejemplo preparativo 53: 2-(5-Metoxi-2-nitrofenil)-1,3-dioxolano**

Se dispusieron 5-metoxi-2-nitrobenzaldehído (Ejemplo 52, 30,00 g, 0,1656 mol) y 1,2-bis(trimetilsilil)oxietano (40,6 ml, 0,166 mol) en un vial de 40 ml, seguido de cloruro de metileno (1000 ml, 20 mol). Se enfrió entonces la mezcla de reacción a -78 °C y se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1 ml, 0,008 mol) bajo N<sub>2</sub>. Se dejó calentar la mezcla de reacción a 23 °C durante 1 día. Se añadió una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (50 ml) para inactivar la reacción y se separó la fase orgánica. La retirada del disolvente dio un producto oleoso que se trató con éter/hexanos, dando un producto sólido puro (37,0 g, 99 %). <sup>1</sup>H NMR (MeOD) δ: 8.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.85 (s, 3H), 3.91 (s, 4H). MS (M+1): 226.10.

25

**30 Ejemplo preparativo 54: 2-(1,3-Dioxolan-2-il)-4-metoxianilina**

Se dispusieron 2-(5-metoxi-2-nitrofenil)-1,3-dioxolano (Ejemplo 53, 15,00 g, 0,06661 mol), dióxido de platino (900 mg, 0,004 mol) y acetato de sodio trihidratado (700 mg, 0,005 mol) en un matraz a presión, seguido de acetato de etilo (400 ml, 4 mol). Se purgó entonces la mezcla de reacción bajo N<sub>2</sub> al menos 3 veces y se introdujo H<sub>2</sub> (se purgó 3 veces) y se mantuvo a 52 psi durante 3 horas. Se filtró entonces la mezcla de reacción y se retiró el disolvente, dando un producto puro (13 g, 100 %). <sup>1</sup>H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 6.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.00 - 4.18 (m, 4H), 3.89 (br. s., 2H). MS (M+1): 196.10.

35

**Ejemplo preparativo 55: (S)-1-(2-(1,3-Dioxolan-2-il)-4-metoxifenilamino)-3-hidroxi-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo**

Se disolvió ácido (S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-2-metilpropiónico (247,1 mg, 0,001127 mol) en DMF, seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,892 ml, 0,00512 mol) y después 2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-metoxianilina (Ejemplo 54, 200,0 mg, 0,001024 mol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (389,5 mg, 0,001024 mol) a 23 °C. Se dejó agitar la mezcla de reacción a 23 °C durante 10 horas. Se añadió acetato de etilo (50 ml), seguido de agua (10 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo adicional (2 X10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (3X10 ml), salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, 12 g, acetato de etilo al 0-50 %/hexanos), dando el producto deseado (176 mg, 43 %). <sup>1</sup>H NMR (MeOD) δ: 7.98 (s, 1H), 7.01 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.13 - 4.26 (m, 2H), 3.95 - 4.09 (m, 2H), 3.69 - 3.85 (m, 7H), 1.37 - 1.53 (m, 12H). MS (M+1): 397.20.

45

50

**Ejemplo preparativo 56: (R)-2-Amino-2-(6-metoxiquinazolin-2-il)propan-1-ol**

Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido [(S)-1-(2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-metoxifenilcarbamoil)-2-hidroxi-1-metiletill]carbámico (Ejemplo 55, 20 g, 50 mmol) en MeOH (50 ml) y se enfrió a alrededor de -30 °C. Se añadió cloruro de hidrógeno 6 M en agua (10,09 ml, 60,54 mmol) y se dejó calentar la mezcla de reacción a 23 °C durante 2 horas. Se retiraron todos los disolventes a vacío, se redisolvió el residuo en MeOH (20 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió entonces esta solución a una solución de amoniaco en MeOH (80 ml, con gas amoniaco burbujeado a través durante 3 h a -78 °C). Se transfirió entonces la mezcla a un recipiente a alta presión y se calentó a 130 °C durante 6

55

horas (320 psi). Se filtró la mezcla y se purificó el residuo mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, 120 g, MeOH al 0-20 %/DCM), dando 3,1 g de producto puro (30 %). <sup>1</sup>H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 9.28 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.67 (br. s., 3H), 1.57 (s, 3H). MS (M+1): 234.10.

5

**Ejemplo preparativo 57: (R)-4-(6-Metoxiquinazolin-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona**

Se disolvió (R)-2-amino-2-(6-metoxiquinazolin-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 56, 3,10 g, 13,3 mmol) en cloruro de metileno (60 ml, 900 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (6,94 ml, 39,9 mmol). Se enfrió entonces la mezcla a -78 °C y se añadió trifosgeno (4,34 g, 14,6 mmol) en porciones pequeñas durante 1 hora. Se calentó entonces la mezcla de reacción gradualmente a 23 °C y se agitó durante 3 horas adicionales. Se inactivó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (sat) y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 X20 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se purificó entonces el producto bruto mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, 40 g, MeOH al 0-10 %/DCM) (1,78 g, 51 %). RMN-<sup>1</sup>H (cloroformo-d) δ 9,29 (s, 1H), 7,90 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,29 (br. s., 1H), 5,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,76 (s, 3H). MS (M+1): 260.10.

10

15

**Ejemplo preparativo 58: (R)-4-(6-Hidroxiquinazolin-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona**

Se disolvió (R)-4-(6-metoxi-quinazolin-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 54, 860,0 mg, 3,317 mmol) en cloruro de metileno (60 ml, 900 mmol) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota entonces una solución de tribromuro de boro 1,0 M en cloruro de metileno (9,95 ml, 9,95 mmol). Se calentó entonces gradualmente la mezcla de reacción a 23 °C y se calentó entonces a 50 °C durante 2 horas. Se llevó entonces la mezcla de reacción a basicidad con NaHCO<sub>3</sub> (sat) y se neutralizó de nuevo a pH-7-8. Se retiró el DCM a vacío, se recogió el sólido blanco y se lavó con agua y hexanos (560 mg, 69 %). <sup>1</sup>H NMR (MeOD) δ: 9.32 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.78 (s, 3H). MS (M+1): 246.10.

20

25

**Ejemplo preparativo 59: (R)-4-(6-Hidroxi-5-yodoquinazolin-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona**

Se disolvió (R)-4-(6-hidroxiquinazolin-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 58, 330,0 mg, 0,001346 mol) en cloruro de metileno (500 ml, 8 mol) (heterogéneo) seguido de N-yodosuccinimida (302,8 mg, 0,001346 mol) a 23 °C. Se sometió entonces a sonicación la mezcla de reacción durante 30 segundos y se retiró todo el disolvente a vacío (rotavapor). Se purificó el residuo mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, 20 g, acetato de etilo al 0-100 %/hexanos), dando 420 mg del producto deseado (84 %). <sup>1</sup>H NMR (MeOD) δ: 9.50 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.79 (s, 3H). MS (M+1): 372.00.

30

35

**Ejemplo preparativo 59A: (R)-4-(6-(trans-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)-5-yodoquinazolin-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona**

Se disolvieron (R)-4-(6-hidroxi-5-yodoquinazolin-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 59, 350,0 mg, 0,0009431 mol), éster 4-*terc*-butilciclohexílico del ácido metanosulfónico (884,0 mg, 0,003772 mol) y carbonato de cesio (921,8 mg, 0,002829 mol) en una mezcla de alcohol *terc*-butílico (19,9 ml, 0,208 mol) y 2-butanona (6,6 ml, 0,074 mol). Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 1 hora (MW), se añadió éster 4-*terc*-butilciclohexílico del ácido metanosulfónico adicional (500 mg) y se calentó la mezcla a 80 °C durante 1 hora adicional. La LC/MS indicó que la reacción estaba completada. La retirada de disolventes dio una mezcla sólida, que se trató con DCM y se filtró. Se lavó entonces el filtrado con agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se purificó entonces la mezcla bruta mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, 24 g, acetato de etilo al 0-100 %/hexanos), dando 451 mg de producto deseado (94 %). <sup>1</sup>H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 9.55 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.24 - 4.42 (m, 1H), 2.24 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.92 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.63 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.22 - 1.39 (m, 2H), 1.15 (br. s., 2H), 0.81 - 0.98 (m, 9H). MS (M+1): 510.10.

40

45

50

**Ejemplo preparativo 60: (R)-4-(6-(trans-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)quinazolin-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona**

Se dispusieron (R)-4-[6-(4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-yodoquinazolin-2-il]-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 59, 360,0 mg, 0,0007067 mol) y yoduro de cobre (I) (202 mg, 0,00106 mol) en un vial y se purgaron con N<sub>2</sub>. Se añadió N,N-dimetilformamida (10,0 ml, 0,129 mol) seguido de hexametilfosforamida (0,700 ml, 0,00402 mol). Se añadió gota a gota fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (0,900 ml, 0,00707 mol) a 23 °C. Se calentó entonces la mezcla de

55

reacción a 80 °C durante 40 min. Se enfrió entonces la mezcla de reacción a 23 °C y se filtró. Se retiró la mayoría del disolvente a vacío, se añadió agua a la solución de residuo y se extrajo con DCM (25 X 3 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificaron mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, 12 g, acetato de etilo al 0-50 %/hexanos), dando 197 mg del producto deseado (62 %). <sup>1</sup>H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 9.75 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.14 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.27 - 4.45 (m, 1H), 2.20 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.81 - 2.00 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.45 - 1.68 (m, 1H), 1.03 - 1.36 (m, 4H), 0.78 - 0.94 (m, 9H). MS (M+1): 452.20.

**Ejemplo 61: (R)-2-Amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)quinazolin-2-il)propan-1-ol**

Se disolvió (R)-4-[6-(4-terc-butilciclohexiloxi)-5-trifluorometilquinazolin-2-il]-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 60, 180,0 mg, 0,0003987 mol) en etanol (7 ml, 0,1 mol), seguido de hidróxido de litio 4 M en agua (3 ml, 0,01 mol). Se calentó entonces la mezcla de reacción a 80 °C durante 2 horas. Se retiró todo el disolvente. Se extrajo el sólido con DCM y se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La retirada del disolvente dio un producto puro (152 mg, 90 %). <sup>1</sup>H NMR (MeOD) δ: 9.73 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.68 (m, 1H), 4.11 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.92 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.43 - 1.58 (m, 2H), 1.18 - 1.35 (m, 2H), 1.04 - 1.18 (m, 1H), 0.91 (s, 9H). MS (M+1): 426.30.

**Ejemplo 62: (R)-Dihidrogenofosfato de 2-amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)quinazolin-2-il)propilo**

Se usó un procedimiento en tres etapas similar al usado para el éster mono-{2-amino-2-[6-(4-terc-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il]-propílico} del ácido fosfórico, enantiómero 1 (Ejemplos 28-30) para elaborar el compuesto del título a partir de (R)-2-amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)quinazolin-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 61). <sup>1</sup>H NMR (MeOD) δ: 9.81 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.55 - 4.70 (m, 2H), 4.44 (dd, J = 10.9, 4.9 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.43 - 1.65 (m, 2H), 1.18 - 1.37 (m, 2H), 1.04 - 1.19 (m, 1H), 0.92 (s, 9H). MS (M+1): 506.20.

**Ejemplo 63: (R)-2-Amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)quinazolin-2-il)propan-1-ol**

Se efectuó el acoplamiento de terc-butilciclohexano con el núcleo de forma similar a la descrita para (R)-4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-yodoquinazolin-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 60) utilizando (R)-4-(6-hidroxiquinazolin-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 58) como material de partida. Se efectuó entonces la desprotección de forma similar a la descrita para (R)-2-amino-2-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)quinazolin-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 61), dando el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (MeOD) δ: 9.37 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.34 - 4.49 (m, 1H), 4.05 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.38 - 1.51 (m, 2H), 1.21 - 1.35 (m, 2H), 1.08 - 1.19 (m, 1H), 0.93 (s, 9H). MS (M+1): 358.20.

**Ejemplo preparativo 64: (R)-2-((R)-6-(trans-4-terc-Butilciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo**

Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (27,3 mg, 0,000125 mol) a (R)-2-amino-2-((R)-6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 11) (30,0 mg, 0,0000834 mol) en cloroformo (4 ml, 0,05 mol) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 ml, 0,02 mol) y se agitó la mezcla a ta durante 24 h. La TLC mostró la reacción completada. Después de la separación de la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con CHCl<sub>3</sub>. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se sometió a cromatografía el residuo concentrado con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0-55 %), dando (R)-2-((R)-6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (38,4 mg, 100 %).

**Ejemplo preparativo 65: (R)-2-((R)-6-(trans-4-terc-Butilciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1-(fosfonoxi-o-xilileno)propan-2-ilcarbamato**

Se añadió N,N-dietilfosforamidita de o-xilileno (27,0 ul, 0,000125 mol) a una solución de (R)-2-((R)-6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (Ejemplo 64, 38,4 mg, 0,0000835 mol) y 1H-tetrazol (17,6 mg, 0,000251 mol) en tetrahidrofurano (0,88 ml, 0,011 mol) a ta. Se agitó la mezcla resultante a ta durante 3 d, se añadió entonces peróxido de hidrógeno (190 ul, 0,0018 mol) y se agitó la mezcla a ta durante h. Se inactivó la reacción con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> sat., se extrajo entonces con AcOEt y se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se sometió a cromatografía el residuo con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0-100 %), dando el producto deseado

(46,3 mg, 86 %). La RMN-1H confirma la identidad.

**Ejemplo preparativo 66: (R)-2-((R)-6-(trans-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1-(fosfonoxi)propan-2-ilcarbamato**

5

Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (1:9, paladio:negro de carbono, 7,7 mg) al fosfato anterior (Ejemplo 65, 46,3 mg, 0,000721 mol) en metanol (2,0 ml, 0,049 mol). Se agitó la mezcla bajo hidrógeno (0,4 l, 0,02 mol) durante 2 h, se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH. Se disolvió el residuo concentrado en cloruro de metileno y se sometió a cromatografía con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0-50 %), dando (R)-2-((R)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1-(fosfonoxi)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido blanco (38,0 mg, 97,6 %). La RMN-<sup>1</sup>H era consistente con el compuesto del título.

**Ejemplo 67: (R)-Dihidrogenofosfato de 2-amino-2-((R)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propilo**

15

Se disolvió (R)-2-((R)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1-(fosfonoxi)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 66, 38,4 mg, 0,000712 mol) en ácido acético (2,2 ml, 0,039 mol), se añadió cloruro de hidrógeno 10 M en agua (0,6 ml) y se agitó la mezcla durante 1 d. La liofilización dio dihidrogenofosfato de (R)-2-amino-2-((R)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propilo en forma de un sólido blanco (16,4 mg, 52 %). LCMS: Rf= 1,57 min, 214 nm (440,22, [M+1]<sup>+</sup>, 100 %). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 10.9 Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 4.26 (dd, J = 5.3, 11.1 Hz, 1 H), 4.18 - 4.09 (m, 1 H), 4.06 (dd, J = 4.2, 11.0 Hz, 1 H), 2.98 - 2.64 (m, 4 H), 2.27 - 2.14 (m, 3 H), 2.05 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 1.89 (d, J = 12.3 Hz, 2 H), 1.62 - 1.42 (m, 1 H), 1.32 (s, 3 H), 1.32-1.29 (m, 1H), 1.28 - 1.02 (m, 3 H), 0.92 (s, 9 H).

**25 Ejemplo 68: (R)-Dihidrogenofosfato de 2-amino-2-((S)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propilo**

Se preparó el compuesto del título (12,5 mg) a partir de (R)-2-amino-2-((S)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 12) (30,0 mg) siguiendo el procedimiento en 4 etapas descrito en los Ejemplos 64-67. LCMS: Rf= 1,61 min, 214 nm (440,30, [M+1]<sup>+</sup>, 100 %). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ = 6.97 (br. s., 1 H), 6.67 (br. s., 1 H), 6.62 (br. s., 1 H), 4.22 (br. s., 1 H), 4.10 (br. s., 1 H), 4.03 (br. s., 1 H), 3.17 - 2.49 (m, 4 H), 2.15 (br. s., 2 H), 1.84 (br. s., 2 H), 1.67 - 1.42 (m, 1 H), 1.33 (br. s., 3 H), 1.29 - 1.04 (m, 3 H), 0.88 (s, 9 H).

**35 Ejemplo preparativo 69: (R)-4-((S)-6-(trans-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)-5-yodo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona**

Se agitó una mezcla de (R)-4-((S)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 12, 100 mg, 0,000259 mol), N-yodosuccinimida (65,4 mg, 0,000290 mol) y tetracloruro de circonio (9,1 mg, 0,000039 mol) en cloruro de metileno (2,13 ml, 0,0332 mol) a ta bajo Ar en un vial durante 3 h. Se filtró el precipitado y se purificó el residuo con cromatografía en gel de sílice eluido con AcOEt/hexano (0 a 40 %), dando (R)-4-((S)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-yodo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona en forma de un sólido (130 mg, 98 %). La RMN-<sup>1</sup>H muestra una mezcla 1,6:1 de isómeros de 5-yodo y 7-yodo. LCMS: Rf= 2,40 min, 512,39 ([M+1], 30 %).

**45 Ejemplo preparativo 70: (R)-4-((S)-6-(trans-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona**

Se añadió fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (0,17 ml, 1,3 mmol) a una solución de (R)-4-((S)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-yodo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (Ejemplo 69, 130 mg, 0,254 mmol), hexametilfosforamida (0,22 ml, 1,3 mmol) y yoduro de cobre (I) (73 mg, 0,38 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml, 20 mmol). Se calentó la mezcla a 80 °C durante una noche. Después de la filtración, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo con cromatografía en gel de Si eluido con AcOEt/hexano (0 a 40 %), dando una mezcla de (R)-4-((S)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona y su isómero 7-CF<sub>3</sub> (1,8:1 mostrado por RMN-<sup>1</sup>H) en forma de un gel (95 mg, 82 %). LCMS: Rf= 2,41min, 450,28 (80 %).

55

**Ejemplo 71: (R)-2-Amino-2-((S)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propan-1-ol y**

**Ejemplo 71A: (R)-2-Amino-2-((S)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propan-1-ol**

Se calentaron a reflujo durante una noche (R)-4-((S)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona, su isómero de 7-CF<sub>3</sub> (Ejemplo 70, 95,0 mg, 0,000209 mol) e hidróxido de litio (55,2 mg, 0,00230 mol) en etanol (1,3 ml, 0,023 mol) y agua (0,44 ml, 0,025 mol). Se retiró el  
5 disolvente a vacío y se repartió el residuo entre agua/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se extrajo extensamente la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó la fase orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se tomó el residuo concentrado en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se sometió a purificación por cromatografía con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10:90 a 80:20), dando el producto (64,1 mg, 72 %) en forma de una mezcla de (R)-2-amino-2-((S)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propan-1-ol y su isómero de 7-CF<sub>3</sub> (1,8:1 mostrado por RMN-<sup>1</sup>H). LCMS: Rf= 1,79 min, 428,17 ([M+1], 100 %). Se  
10 sometió la mezcla a separación por SFC (Chiralpak AD-H (2 x 15 cm) 08-9743, metanol al 20 % (0,1 % de DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar, 50 ml/min), procurando 20 mg de (R)-2-amino-2-((S)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propan-1-ol

(Rf= 1,82 min, pureza química > 97 %, ee >99 %). LCMS: Rf =1,79 min, 428,17 ([M+1], 100 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz  
15 ,MeOD) δ = 7,22 (s a 1 H), 6,96 (s a 1 H), 4,20 (s a, 1 H), 3,53 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 3,46 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 3,11 (d, J = 17,1 Hz, 1 H), 2,81 (d, J = 15,2 Hz, 2 H), 2,63 (t, J = 13,9 Hz, 1 H), 2,22-2,03 (m, 3 H), 1,87 (d, J = 11,0 Hz, 2 H), 1,82-1,70 (m, 1 H), 1,51-1,07 (m, 6 H), 1,05 (s a 3 H), 0,91 (s a, 9 H)  
y 21 mg de (R)-2-amino-2-((S)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propan-1-ol (Rf= 3,53 min, pureza química > 98 %, ee > 99 %). LCMS: Rf =1,79 min, 428,16 ([M+1], 100 %). RMN-  
20 <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ = 7,27 (s, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 4,15 (tt, J = 4,4, 10,8 Hz, 1 H), 3,49 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 3,44 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,93-2,72 (m, 3 H), 2,64-2,52 (m, 1 H), 2,18 (dd, J = 3,0, 12,8 Hz, 2 H), 1,97 (ddd, J = 2,4, 5,0, 12,5 Hz, 1 H), 1,86 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 1,81-1,71 (m, 1 H), 1,66 (s a 4 H), 1,51-1,34 (m, 3 H), 1,19-1,11 (m, 1 H), 1,11-1,06 (m, 3 H), 0,88 (s, 9 H).

**25 Ejemplo preparativo 72: (R)-2-((S)-6-((trans)-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo**

Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (23,3 mg, 0,000107 mol) a (R)-2-amino-2-((S)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 70) (30,4 mg, 0,0000711 mol)  
30 en cloroformo (3 ml, 0,04 mol) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 ml, 0,02 mol) y se agitó la mezcla a ta durante 24 h. La TLC muestra la reacción completada. Después de la separación de la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con CHCl<sub>3</sub>. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se sometió a cromatografía el residuo concentrado con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0-55 %), dando (R)-2-((S)-6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (37 mg,  
35 99 %).

**Ejemplo preparativo 73: (R)-2-((S)-6-((trans)-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1-(fosfonoxi-o-xililen)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo**

40 Se añadió N,N-dietilfosforamidita de o-xilileno (23,0 µl, 0,000107 mol) a una solución de (R)-2-((S)-6-((1*r*,4*S*)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 72, 37,5 mg, 0,0000711 mol) y 1H-tetrazol (14,9 mg, 0,000213 mol) en tetrahydrofurano (0,75 ml, 0,0092 mol) a ta. Se agitó la mezcla resultante a ta durante 1 d, se añadió entonces peróxido de hidrógeno (160 µl, 0,0016 mol) y se agitó la mezcla a ta durante 1 h. Se inactivó la reacción con NaS<sub>2</sub>O<sub>3</sub> sat., se extrajo entonces con AcOEt y  
45 se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se sometió a cromatografía el residuo con MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0-100 %), dando el fosfato deseado (50 mg, 100 %). La RMN-<sup>1</sup>H era consistenet con el compuesto del título.

**Ejemplo preparativo 74: (R)-2-((S)-6-((trans)-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1-(fosfonoxi)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo**

50 Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (1:9, paladio:negro de carbono, 7,6 mg, 0,0000071 mol) a una solución de (R)-2-((S)-6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1-(fosfonoxi-o-xililen)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 73, 50,4 mg, 0,0000710 mol) en metanol (2,0 ml, 0,048 mol). Se agitó la mezcla bajo hidrógeno (0,4 l, 0,02 mol) durante 2 h. Se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH. Se  
55 disolvió el residuo concentrado en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se sometió a cromatografía con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0-50 %), dando (R)-2-((S)-6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1-(fosfonoxi)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido blanco (22,0 mg, 51 %). La RMN-<sup>1</sup>H era consistente con el compuesto del título.

**Ejemplo 75: (R)-Dihidrogenofosfato de 2-amino-2-((S)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propilo**

Se disolvió (R)-2-((S)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1-  
 5 (fosfonoxi)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 74, 22,0 mg, 0,000362 mol) en ácido trifluoroacético (1,0 ml, 0,013 mol), se añadió cloruro de metileno (1,0 ml, 0,016 mol) y se agitó la mezcla durante 1 h. La concentración y liofilización dieron (R)-dihidrogenofosfato de 2-amino-2-((S)-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propilo puro en forma de un sólido blanco (18,0 mg, 98 %). LCMS: Rf= 1,74min, 508,41 [M+1]. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.23 (dd, J = 4.9, 11.2 Hz, 1 H), 4.18 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 4.1, 11.3 Hz, 1 H), 3.22 - 2.82 (m, 3 H), 2.77 - 2.64 (m, 1 H), 2.15 (d, J = 12.6 Hz, 2 H), 2.02 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 1.87 (d, J = 13.2 Hz, 2 H), 1.56 - 1.35 (m, 2 H), 1.33 (s, 3 H), 1.24 - 1.01 (m, 2 H), 0.89 (s, 9 H).

**Ejemplo preparativo 76: 6-Bromo-2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolina**

15 Se calentó a reflujo la mezcla de 6-bromo-quinolin-2-ol (1,00 g, 0,00446 mol), *cis*-4-*terc*-butilciclohexanol (0,837 g, 0,00536 mol) y trifenilfosfina (1,405 g, 0,005356 mol) en tolueno (9,508 ml, 0,08926 mol), se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,054 ml, 0,005356 mol) y se agitó a reflujo durante 6 horas. Se tomó la mezcla con cloruro de metileno y se sometió a cromatografía con AcOEt/hexano (0:100 a 40:60), dando 6-bromo-2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolina en forma de un sólido blanco (0,581g, 36 %). LCMS: Rf= 2,82 min (362,38, [M]<sup>+</sup>, 100 %).

**Ejemplo preparativo 77: [(R)-1-[2-(4-trans-*terc*-Butilciclohexiloxi)quinolin-6-il]-2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)-1-metiletil]amida del ácido 2-metilpropano-2-sulfínico**

25 Se añadió *n*-butil-litio 2,0 M en ciclohexano (0,412 ml, 0,000823 mol) a una solución de 6-bromo-2-(4-trans-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolina (Ejemplo 76, 0,273 g, 0,000755 mol) en éter (1,3 ml, 0,012 mol) a -78 °C, se agitó durante 30 min y después a 0 °C durante 5 min. Se añadió trimetilaluminio 2,0 M en tolueno (0,377 ml, 0,000755 mol) a una solución de (S)-N-(1-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)propan-2-iliden)-2-metilpropano-2-sulfínico (0,200 g, 0,000686mol) en tolueno (6,8 ml, 0,064 mol) a -78 °C. Se transfirió la solución de organolitio a la mezcla anterior por jeringa y se agitó  
 30 la mezcla a -41 °C durante 3 h. Se inactivó la reacción con una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se diluyó con AcOEt y se filtró a través de Celite, se lavó con salmuera y se secó. Se concentró la mezcla y la RMN bruta mostró el producto deseado en forma de una mezcla diastereoisomérica 1:0,28. Se tomó la mezcla en cloruro de metileno y se sometió a purificación por cromatografía con AcOEt/hexano (0:100 a 100:0), dando [(R)-1-[2-(4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il]-2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)-1-metiletil]amida del ácido 2-metilpropano-2-sulfínico  
 35 (mezcla 3,6:1) en forma de un sólido blanco pegajoso (0,227 g, 58 %). LCMS 2,77min 575,73 ([M+1], 100 %).

**Ejemplo 78: 2-Amino-2-(2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il)propan-1-ol**

Se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (2,2 ml, 9,0 mmol) a [(R)-1-[2-(4-trans-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il]-2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)-1-metiletil]amida del ácido 2-metilpropano-2-sulfínico (Ejemplo 77, 227,4 mg, 0,3955 mmol, la mezcla anterior) en metanol (4,5 ml, 110 mmol) y se agitó durante una noche. La LC mostró un único pico. Después de la retirada del disolvente, se disolvió el residuo en cloruro de metileno, se añadió NH<sub>4</sub>OH ac. 1 M y se secó la fase orgánica extraída. Se sometió el residuo concentrado a purificación por cromatografía con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20-40 %), dando 2-amino-2-(2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il)propan-  
 45 1-ol en forma de un sólido espumoso (110 mg, 78 %). LCMS: Rf= 1,51 min, 357,42 ([M+1]). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ = 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.14 (tt, J = 4.6, 11.0 Hz, 1 H), 3.74 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 3.69 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 2.29 (d, J = 12.5 Hz, 2 H), 1.93 (d, J = 11.4 Hz, 2 H), 1.54 (s, 3 H), 1.51 - 1.38 (m, 2 H), 1.37 - 1.22 (m, 2 H), 1.20 - 1.09 (m, 1 H), 0.94 (s, 9 H).

**50 Ejemplo 79: (R)-2-Amino-2-(2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il)propan-1-ol y****Ejemplo 79A: (S)-2-Amino-2-(2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il)propan-1-ol**

La separación por SFC del 2-amino-2-[2-(4-trans-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il]propan-1-ol anterior (Ejemplo 78)  
 55 (100 mg, 0,3 mmol) con Whelk-01 (R,R) (3x15 cm) 08-10149 en MeOH al 15 % (0,1 % de DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar, 85 ml/min, 220 nm, dio 62 mg de pico 1 (> 99 % de ee) y 12 mg de pico 2 (> 99 % de ee). Se sometió el pico 1 a purificación por cromatografía con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(20-50 %), dando (R)-2-amino-2-(2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il)propan-1-ol en forma de un sólido espumoso (39,4 mg). LCMS 1,42 min, 357,30 ([M+1], 100 %). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ = 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.78 (s, 2 H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1 H),

5.20 - 5.09 (m, 1 H), 3.75 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 3.70 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 2.29 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 1.93 (d,  $J = 14.5$  Hz, 2 H), 1.55 (s, 3 H), 1.52 - 1.38 (m, 2 H), 1.38 - 1.23 (m, 2 H), 1.20 - 1.07 (m, 1 H), 0.94 (s, 9 H).

5 Se sometió el pico 2 a purificación por cromatografía con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20-50 %), dando (S)-2-amino-2-(2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il)propan-1-ol en forma de un gel (2,0 mg). LCMS 1,42 min, 357,30 ([M+1], 100 %). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD)  $\delta = 8.10$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.77 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1 H), 6.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 5.14 (tt,  $J = 4.6, 11.0$  Hz, 1 H), 3.74 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 3.69 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 2.29 (d,  $J = 12.5$  Hz, 2 H), 1.93 (d,  $J = 11.4$  Hz, 2 H), 1.54 (s, 3 H), 1.51 - 1.38 (m, 2 H), 1.37 - 1.22 (m, 2 H), 1.20 - 1.09 (m, 1 H), 0.94 (s, 9 H).

**Ejemplo preparativo 80: (R)-2-(2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo**

15 Se añadieron (R)-2-amino-2-[2-(4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il]propan-1-ol (Ejemplo 79, 20,5 mg, 0,0000575 mol) en cloroformo (3 ml, 0,03 mol) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 ml, 0,02 mol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (18,8 mg, 0,0000862 mol) y se agitó la mezcla a ta durante 24 h. Después de la separación de la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con CHCl<sub>3</sub>. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se sometió a cromatografía el residuo concentrado con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0-55 %), dando  
20 (R)-2-(2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (26,0 mg, 100 %).

**Ejemplo preparativo 81: Éster *terc*-butílico del ácido {(R)-1-[2-(4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il]-1-metil-2-fosfonoxi-o-xililenetil}carbámico**

25 Se añadió N,N-dietilfosforamidita de o-xilileno (29,5  $\mu$ l, 0,000137 mol) a una solución de éster *terc*-butílico del ácido {(R)-1-[2-(4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il]-2-hidroxi-1-metiletil}carbámico (Ejemplo 80, 41,6 mg, 0,0000911 mol) y 1H-tetrazol (19,1 mg, 0,000273 mol) en tetrahidrofurano (0,96 ml, 0,012 mol) a ta. Se agitó la mezcla resultante a ta durante 1 d, se añadió entonces peróxido de hidrógeno (200  $\mu$ l, 0,0020 mol) y se agitó la mezcla a ta durante 1 h. Se inactivó la reacción con NaS<sub>2</sub>O<sub>3</sub> sat., se extrajo entonces con AcOEt y se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se  
30 sometió a cromatografía el residuo con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0-100 %), dando el compuesto del título (38,5 mg, 98 %).

**Ejemplo 82: (R)-Dihidrogenofosfato de 2-amino-2-(2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il)propilo**

Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (1:9, paladio:negro de carbono, 6,4 mg, 0,0000060 mol) a éster *terc*-  
35 butílico del ácido {(R)-1-[2-(4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il]-1-metil-2-fosfonoxi-o-xililenetil}carbámico (Ejemplo 81, 38,5 mg, 0,0000603 mol) en metanol (1,7 ml, 0,041 mol). Se agitó la mezcla bajo hidrógeno (0,3 l, 0,01 mol) durante 2 h. Se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH. Se llevó el residuo concentrado (28,6 mg) a la siguiente etapa directamente. Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido (R)-1-[2-(4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il]-1-metil-2-fosfonoxietil}carbámico (28,6 mg, 0,0000533 mol) en cloruro de metileno (1,0 ml, 0,016 mol) y ácido trifluoroacético  
40 (1,0 ml, 0,013 mol) y se agitó la mezcla durante 1 h. La LC da un único pico. La concentración y liofilización dieron dihidrogenofosfato de (R)-2-amino-2-(2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il)propilo en forma de un sólido blanco (30 mg, 100 %). LCMS: R<sub>f</sub> = 132 min, 254 nm (437,20, [M+1]<sup>+</sup>, 100 %). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD)  $\delta = 8.17$  (d,  $J = 10.4$  Hz, 1 H), 7.95 - 7.85 (m, 2 H), 7.81 - 7.74 (m, 1 H), 6.97 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 5.23 - 5.11 (m, 1 H), 4.33 (dd,  $J = 4.0, 11.0$  Hz, 1 H), 4.20 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H), 2.29 (d,  $J = 13.0$  Hz, 2 H), 1.93 (d,  $J = 12.9$  Hz, 2 H), 1.56 - 1.20  
45 (m, 4 H), 1.20 - 1.06 (m, 1 H), 0.94 (s, 9 H).

**Ejemplo preparativo 83: Acetato de 3-acetamidofenilo**

Se disolvió 3-aminofenol (19 g 0,17 mol) en Ac<sub>2</sub>O (162 g, 1,59 mol, 9,5 eq.) y se añadió piridina (4,9 g, 0,062 mol,  
50 0,36 eq.). Se agitó entonces la mezcla de reacción a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua con hielo (50 ml) a la mezcla y se añadió solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> a la mezcla hasta pH= 7, se extrajo entonces (EA), se lavó (salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró, dando acetato de 3-acetamidofenilo en forma de un sólido gris (30 g, rendimiento: 93 %). ESI-MS: 194 (M+H)<sup>+</sup>.

**55 Ejemplo preparativo 84: Acetato de 2-cloro-3-formilquinolin-7-ilo**

Se cargó un matraz de tres bocas con DMF (25 ml, 0,325 mol, 3 eq.) y se añadió entonces POCl<sub>3</sub> (70 ml, 0,758 mol, 7 eq.) a la DMF a 0 °C. Se agitó la solución a 0 °C durante 30 min. Se añadió entonces acetato de 3-acetamidofenilo (Ejemplo 83, 20,8 g, 0,108 mol) a la mezcla a 0 °C. Después de 30 min, se calentó la mezcla a 65 °C y se agitó

durante 16 h. Se añadió entonces la mezcla de reacción a agua con hielo (300 ml) y se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado a  $\text{pH}=6$ , se extrajo (EA), se lavó (salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó hasta sequedad dando el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EA-PE, 3:1), dando el compuesto deseado en forma de un sólido gris (2,67 g, rendimiento de 10 %). ESI-MS: 250 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,39 (s, 3H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,80-7,81 (d, 1H), 7,97-8,00 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 10,54 (s, 1H).

#### Ejemplo preparativo 85: 7-Hidroxiquinolin-3-carbaldehído

10 Se añadió gota a gota ácido fórmico (3,48 g, 75,6 mmol, 5,4 eq.) a una solución de acetato de 2-cloro-3-formilquinolin-7-ilo (Ejemplo 84, 2,9 g, 14 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1,6 g, 1,4 mmol, 0,1 eq.) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (17 g, 168 mmol, 16 eq.) en DMF (100 ml) durante 5 min. Se calentó la mezcla a 110 °C durante 2 h. Se diluyó entonces la mezcla de reacción (agua), se extrajo (EA), se lavó (salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó hasta sequedad dando el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE-EA, 1:1), dando el compuesto  
15 deseado en forma de un sólido amarillo (1,45 g, rendimiento del 60 %). ESI-MS: 216 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,26-7,32 (m, 2H), 8,04-8,07 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,13 (s, 1H).

#### Ejemplo preparativo 86: 7-(Heptiloxi)quinolin-3-carbaldehído

20 Se añadieron 1-bromoheptano (5,37 g, 30 mmol, 4 eq.) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,0 g, 15 mmol, 2 eq.) a una solución de 7-hidroxiquinolin-3-carbaldehído (Ejemplo 85, 1,3 g, 7,5 mmol) en DMF (30 ml). Se calentó la mezcla a 60 °C durante 3 h. Se diluyó entonces la mezcla de reacción (agua), se extrajo (EA), se lavó (salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó hasta sequedad dando el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE-EA, 10:1), dando el compuesto deseado en forma de un sólido amarillo (610 mg, rendimiento del 30 %). ESI-  
25 MS: 272 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,90 (t, 3H), 1,252 (s, 3H), 1,32-1,48 (m, 6H), 1,50-1,54 (m, 2H), 1,84-1,91 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 7,27-7,29 (m, 1H), 7,454 (s, 1H), 7,828-7,851 (d, 1H), 8,506 (s, 1H), 9,286 (s, 1H), 10,17 (s, 1H).

#### Ejemplo preparativo 87: 1-(7-(Heptiloxi)quinolin-3-il)etanol

30 Se añadió gota a gota  $\text{CH}_3\text{MgI}$  (2 g, 12 mmol, 2 eq.) a una solución de 7-(heptiloxi)quinolin-3-carbaldehído (Ejemplo 86, 1,6 g, 5,9 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C durante 10 min. Se calentó la mezcla a ta durante 8 h. Se inactivó entonces la mezcla de reacción (agua), se extrajo (EA), se lavó (salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó hasta sequedad dando el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE-EA, 1:5),  
35 dando el compuesto deseado en forma de un aceite amarillo (1,35 g, rendimiento del 80 %). ESI-MS: 288 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,90 (t, 3H), 1,32-1,41 (m, 6H), 1,43-1,49 (m, 2H), 1,56-1,58 (d, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H), 4,02 (t, 2H), 5,02-5,07 (q, 1H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,60-7,63 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,72 (s, 1H).

#### Ejemplo preparativo 88: 1-(7-(Heptiloxi)quinolin-3-il)etanona

40 Se añadió lentamente DMSO (1,6 g, 20,8 mmol, 4 eq.) a una solución de cloruro de oxalilo (987 mg, 7,8 mmol, 1,5 eq.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (40 ml) a -78 °C bajo  $\text{N}_2$ . Después de 30 min, se añadió gota a gota alcohol 1-(7-(heptiloxi)quinolin-3-il)etanol (Ejemplo 87, 1,5 g, 5,2 mmol) a -78 °C. Se agitó la mezcla durante 2 h a -78 °C y se añadió entonces  $\text{Et}_3\text{N}$  (3,2 g, 31 mmol, 6 eq.) a -78 °C. Después de 20 min, se calentó la mezcla a temperatura  
45 ambiente. Se añadió entonces la mezcla de reacción a agua (30 ml), se extrajo (DCM), se lavó (salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó hasta sequedad, dando el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE-EA, 10:1), dando el compuesto deseado en forma de un sólido amarillo (1,08 g, rendimiento 73 %). ESI-MS: 286 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,90 (t, 3H), 1,32-1,54 (m, 10H), 1,84-1,89 (m, 3H), 2,71 (s, 3H), 4,14 (t, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,79-7,82 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 9,12 (s, 1H).

#### Ejemplo preparativo 89: 5-(7-(Heptiloxi)quinolin-3-il)-5-metilimidazolidin-2,4-diona

Se agitó una mezcla de 1-(7-(heptiloxi)quinolin-3-il)etanona (Ejemplo 88, 730 mg, 2,56 mmol), EtOH (2 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (3 ml),  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (1,47 g, 15,36 mmol, 6 eq.) y NaCN (251 mg, 5,12 mmol, 2 eq.) durante 16 h a 60 °C. Se añadió  
55 entonces a la mezcla de reacción agua (20 ml), se extrajo (EA), se lavó (salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó hasta sequedad dando el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE-EA, 1:2), dando el compuesto deseado en forma de un sólido amarillo (480 mg, rendimiento del 53 %). ESI-MS: 356 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,81-0,83 (t, 3H), 1,25-1,32 (m, 7H), 1,42-1,46 (m, 2H), 1,75-1,82 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 3,99-4,03 (t, 2H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,60-7,64 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 9,03 (s, 1H).

**Ejemplo preparativo 90: Ácido 2-amino-2-(7-(heptiloxi)quinolin-3-il)propanoico**

Se agitó una mezcla de 5-(7-(heptiloxi)quinolin-3-il)-5-metilimidazolidin-2,4-diona (Ejemplo 89, 1 g, 2,8 mmol), EtOH (2 ml), H<sub>2</sub>O (4 ml) y NaOH (2,24 g, 56 mmol, 20 eq.) durante 4 días a 110 °C. Se añadió entonces a la mezcla de reacción HCl (al 40 %) para ajustar a pH 5 y se generó entonces el compuesto deseado en forma de un sólido amarillo (740 mg, rendimiento del 80 %), sin purificación adicional para la siguiente etapa. ESI-MS: 331 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0.81-0.83 (t, 3H), 1.06-1.09 (t, 3H), 1.18-1.33 (m, 8H), 1.41-1.45 (m, 2H), 1.75-1.78 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 3.48-3.53 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.79-7.81 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.89 (s, 1H).

10

**Ejemplo de referencia 91: 2-Amino-2-(7-(heptiloxi)quinolin-3-il)propan-1-ol**

Se añadió LAH (138 mg, 3,6 mmol, 2 eq.) a una solución de ácido 2-amino-2-(7-(heptiloxi)quinolin-3-il)propanoico bruto (Ejemplo 90, 600 mg, 1,8 mmol) en THF seco (30 ml) a 0 °C bajo N<sub>2</sub>. Se calentó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió entonces a la mezcla de reacción agua (1 ml), se diluyó (EA), se filtró, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó hasta sequedad dando el producto bruto, que se purificó por HPLC prep dando el compuesto deseado en forma de un sólido blanco (200 mg, rendimiento del 35 %). ESI-MS: 317 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.90 (t, 3H), 1.32-1.42 (m, 6H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.82-1.89 (m, 2H), 2.34 (brs, 3H), 3.66-3.69 (d, 1H), 3.81-3.84 (d, 1H), 4.08 (t, 2H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.57-7.59 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.83 (s, 1H). HPLC: 214nm: 98.948%, 254nm: 99.526 %.

15

20

**Ejemplo preparativo 92: (E)-1-Nitro-4-(oct-1-enil)benceno**

Se agitaron 1-bromo-4-nitrobenceno (2,01 g, 10 mmol), 1-octeno (7,8 ml, 50 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (50 mg, 0,2 mmol) durante 10 min bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió entonces tri-*o*-tolilfosfina (24 mg, 0,8 mmol) a la mezcla y se agitó durante 10 min. Se añadió entonces Et<sub>3</sub>N (5,5 ml, 40 mmol) a la mezcla. Se calentó la mezcla a 110 °C durante 18 h. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo con AcOEt. Se concentró la fase orgánica y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando PE como eluyente, dando el compuesto del título (2,121 g, 90 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.097 (d, 2H), 7.235 (d, 2H), 6.442 (s, 1H), 5.976-5.377 (m, 1H), 2.231-2.052 (m, 2H), 1.710-1.246 (m, 8H), 0.850 (t, 3H).

25

30

**Ejemplo preparativo 93: 4-Octilanilina**

Se agitó una solución en MeOH (20 ml) del compuesto (E)-1-nitro-4-(oct-1-enil)benceno (Ejemplo 92, 2,121 g, 9,0 mmol) y Pd-C (200 mg, 0,9 mmol) a ta durante 2 h bajo atmósfera de hidrógeno. Se filtró entonces la mezcla y se evaporó el filtrado, dando el compuesto del título (1,586 g, 85 %) en forma de un líquido rosa. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,962 (d, 2H), 6,636 (d, 2H), 3,487 (b, 2H), 2,484 (t, 2H), 1,581-1,467 (m, 2H), 1,291-1,166 (m, 10H), 0,874 (t, 3H).

35

40

**Ejemplo preparativo 94: 6-Octilbenzo[d]tiazol-2-amina**

Se agitaron 4-octilanilina (Ejemplo 93, 500 mg, 2,5 mmol), AcOH (4 ml) y KSCN (970 mg, 10 mmol) a ta durante 10 min y se añadió entonces a la mezcla una solución de bromo (0,13 ml, 2,5 mmol) en AcOH (2 ml) durante 20 min. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 8 h, se vertió entonces el agua fría y se extrajo con AcOEt. Se purificó la fase orgánica por cromatografía en gel de sílice usando PE/EA (3/1), dando el compuesto del título (460 mg, 70 %). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,446 (s, 1H), 7,320 (s, 1H), 7,230 (d, 1H), 2,577 (t, 2H), 1,567-1,506 (m, 2H), 1,266-1,167 (m, 10H), 0,847 (t, 3H).

45

**Ejemplo preparativo 95: 2-Bromo-6-octilbenzo[d]tiazol**

Se añadió el compuesto 6-octilbenzo[d]tiazol-2-amina (Ejemplo 94, 50 mg, 0,19 mmol) a una solución de p-TsOH·H<sub>2</sub>O (108 mg, 0,57 mmol) en MeCN (2 ml). Se enfrió la suspensión resultante a 10-15 °C y se añadió a esto gradualmente una solución de NaNO<sub>2</sub> (26 mg, 0,38 mmol) y KBr (56 mg, 0,48 mmol) en H<sub>2</sub>O (0,5 ml). Se agitó entonces la mezcla a ta durante 1 h. Se extrajo entonces la mezcla con AcOEt y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando PE, dando como producto el compuesto del título (50 mg, 82 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.880 (t, 1H), 7.585 (s, 1H), 7.286 (t, 1H), 2.711 (t, 2H), 1.686-1.571 (m, 2H), 1.309-1.186 (m, 10H), 0.874 (t, 3H).

50

55

**Ejemplo preparativo 96: 1-(*terc*-Butildimetilsililoxi)propan-2-ona**

Se añadió TBSCl (1,133 g, 7,5 mmol) a una solución en DCM (5 ml) de 1-hidroxiopropan-2-ona (500 mg, 6,8 mmol), DMAP (41 mg, 0,34 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,2 ml, 8,16 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a ta durante 2 h. Se añadió entonces agua a la mezcla y se extrajo con AcOEt. Se purificó la fase orgánica por 5 cromatografía en gel de sílice usando PE/EA (10/1), dando el compuesto del título (950 mg, 75 %). EDI-MS (M+1): 189. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,057 (s, 2H), 2,080 (s, 3H), 0,832 (s, 9H), 0,001 (s, 6H).

**Ejemplo preparativo 97: (E)-N-(1-(*tert*-Butildimetilsililoxi)propan-2-iliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida**

10 Se disolvieron 1-(*tert*-butildimetilsililoxi)propan-2-ona (Ejemplo 96, 188 mg, 1,0 mmol) y Ti(OEt)<sub>4</sub> (0,52 ml, 2,5 mmol) en THF (5 ml). Se añadió entonces 2-metilpropano-2-sulfinamida (121 mg, 1,0 mmol) a la mezcla bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla a 70 °C durante 2 h. Se vertió la mezcla en salmuera y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se concentró la fase orgánica y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando PE/EA (5/1), dando como producto el compuesto del título (190 mg, 65 %). EDI-MS (M+1): 292. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, 15 CDCl<sub>3</sub>) δ 4,152 (s, 2H), 2,248 (s, 3H), 1,156 (s, 9H), 0,839 (s, 9H), 0,001 (s, 6H).

**Ejemplo preparativo 98: N-(1-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-2-(6-octilbenzo[d]tiazol-2-il)propan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida**

20 Se enfrió a -78 °C una solución en tolueno (2 ml) de 2-bromo-6-octilbenzo[d]tiazol (Ejemplo 95, 167 mg, 0,515 mmol), se añadió entonces gota a gota n-BuLi 2,5 N (0,2 ml, 0,515 mmol) a la mezcla y se agitó la mezcla a -78 °C durante 30 min. Se enfrió a -78 °C la solución en tolueno (2 ml) de (E)-N-(1-(*tert*-butildimetilsililoxi)propan-2-iliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Ejemplo 97, 100 mg, 0,344 mmol), se añadió entonces gota a gota AlMe<sub>3</sub> 2,0 N (0,26 ml, 0,515 mmol) a la mezcla y se agitó la mezcla a -78 °C durante 30 min. Se añadió la mezcla de (E)-N-(1-(*tert*- 25 butildimetilsililoxi)propan-2-iliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida a la mezcla de 2-bromo-6-octilbenzo[d]tiazol litiado y se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió entonces solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl a la mezcla para inactivar la reacción. Se extrajo la mezcla con AcOEt y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando PE/EA (5/1), dando el compuesto del título (90 mg, 48 %). EDI-MS (M+1): 539. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,858 (d, 1H), 7,626 (s, 1H), 7,252 (s, 1H), 4,031 (d, 2H), 3,850 (d, 1H), 3,470 (s, 1H), 2,699 (t, 2H), 1,797 (s, 3H), 1,623 (t, 2H), 1,295-1,261 (m, 30 21 H), 0,850 (s, 9H), 0,012 (s, 6H).

**Ejemplo de referencia 99: 2-Amino-2-(6-octilbenzo[d]tiazol-2-il)propan-1-ol**

Se agitó una solución en metanol (5 ml) de N-(1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(6-octilbenzo[d]tiazol-2-il)propan-2-il)-2- 35 metilpropano-2-sulfinamida (Ejemplo 98, 90 mg) y HCl 4 N (0,325 ml, 1,3 mmol) a ta durante 24 h. Se extrajo entonces la mezcla con AcOEt y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando PE/EA (1/2), dando como producto el compuesto del título (11 mg, 26 %). EDI-MS (M+1): 321. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,840 (d, 1H), 7,699 (s, 1H), 7,276 (d, 1H), 4,031 (d, 1H), 3,722 (d, 1H), 2,730 (t, 2H), 2,632 (b, 3H), 1,666 (t, 2H), 1,564 (s, 3 H), 1,330-1,283 (m, 10H), 0,866 (t, 3H). HPLC: 96.9% (214nm); 98.0% (254nm).

**Ejemplo preparativo 100: 6-Bromo-2-(heptiloxi)quinolina**

Se añadió 1-yodoheptano (355 mg, 1,57 mmol, 1,0 eq.) a una mezcla de 6-bromoquinolin-2-ol (352 mg, 1,57 mmol) y 45 carbonato de plata (863 mg, 3,14 mmol, 2,0 eq.) en tolueno (20 ml) y se agitó durante 3 h a 110 °C. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida para retirar la mayoría del disolvente, se filtró entonces y se lavó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado, dando el compuesto del título bruto. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida usando PE/EA (20/1) como eluyente, dando el producto en forma de un aceite rojo (300 mg, 60 %). ESI-MS: 323.8 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.84-7.83 (m, 2H), 7.70-7.68 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 4.43 (t, 2H), 1.81 (q, 2H), 1.51-1.28 (m, 8H), 0.90 (t, 3H).

**Ejemplo preparativo 101: 2-(Heptiloxi)-6-(1-nitroetil)quinolina**

Se disolvieron 6-bromo-2-(heptiloxi)quinolina (Ejemplo 100, 2,014 g, 6,27 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (172 mg, 0,188 mmol, 0,03 eq.) en DME (5 ml) y se agitaron bajo atmósfera de nitrógeno durante 10 min. Se añadió 2-di-*tert*-butilfosfino-2'- 55 metilbifenilo (117 mg, 0,36 mmol, 0,06 eq.) y se agitó la mezcla a ta durante 10 min. Se añadieron entonces nitroetano (0,9 ml, 12,54 mmol, 2,0 eq.) y carbonato de cesio (2,5 g, 7,5 mmol, 1,2 eq.). Se agitó la mezcla a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 h. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se purificó la fase orgánica por cromatografía en columna de gel de sílice usando petróleo/acetato de etilo (5/1) como eluyente, dando el producto en forma de un aceite ligeramente rojo (1,5 g, 78 %). ESI-MS: 317.1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 (d,

1H), 7.86 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (q, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 4.46 (t, 2H), 1.98 (d, 3H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.48-1.29 (m, 8H), 0.89 (t, 3H).

**Ejemplo preparativo 102: 2-(2-(Heptiloxi)quinolin-6-il)-2-nitropiran-1-ol**

5

Se disolvieron 2-(heptiloxi)-6-(1-nitroetil)quinolina (Ejemplo 101, 1,823 g, 5,77 mol) y paraformaldehído (346 mg, 11,54 mmol, 2,0 eq.) en THF (10 ml). Se añadió  $\text{CH}_3\text{ONa}$  (115 mg, 2,13 mmol, 0,37 eq.) en metanol (2 ml) a la solución. Se agitó la mezcla a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 h. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se concentró la fase orgánica y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando

10 petróleo/acetato de etilo (5/1) como eluyente, dando el producto en forma de un aceite ligeramente rojo (823 mg, 43 %). ESI-MS: 347.1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.56 (q, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.47 (t, 2H), 3.90 (d, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.49-1.24 (m, 8H), 0.89 (t, 3H).

**Ejemplo de referencia 103: 2-Amino-2-(2-(heptiloxi)quinolin-6-il)propan-1-ol**

15

Se disolvió 2-(2-(heptiloxi)quinolin-6-il)-2-nitropropan-1-ol (Ejemplo 102, 200 mg, 0,578 mmol) en ácido acético (5 ml). Se añadió cinc (376 mg, 5,78 mmol, 10,0 eq.) a la mezcla a 0 °C y se agitó la mezcla a 20 °C durante 15 h. Se añadió una solución saturada de carbonato de sodio a la mezcla hasta pH= 8. Se extrajo entonces la mezcla con AcOEt, se concentró la fase orgánica y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando

20 diclorometano/metanol (10/1) como eluyente, dando el producto (50 mg, 27 %) en forma de un sólido ligeramente amarillo. ESI-MS: 317,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC: 95,99 %. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,09 (d, 1H), 7,81-7,79 (m, 2H), 7,68 (c, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,84 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,43-1,25 (m, 8H), 0,85 (t, 3H).

**25 Ejemplo preparativo 104: 6-(Benciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona**

Se calentó a reflujo la mezcla de 6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (30,74 g, 0,1895 mol), bromuro de bencilo (27,0 ml, 0,227 mol) y carbonato de potasio (39,3 g, 0,284 mol) en acetona (250 ml, 3,4 mol) bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Se enfrió la mezcla a 10 °C con un baño de hielo, se filtró y se lavó con una pequeña

30 cantidad de acetona. Se concentró el filtrado en rotavapor. Se recogieron los cristales resultantes por filtración y se lavaron con AcOEt-hexano y después hexano, dando un producto sólido amarillo pálido como primera recogida. Se concentró el líquido madre en rotavapor y se purificó el residuo por cromatografía con AcOEt:hexano (0:100 a 20:80), dando la segunda recogida de producto sólido (38,07 g, 80 %). <sup>1</sup>H NMR (CHLOROFORM-d)  $\delta$ : 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.51 (m, 5H), 6.91 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.93 (t, J = 6.1 Hz, 2H),

35 2.56 - 2.68 (m, 2H), 2.12 (quin, J = 6.3 Hz, 2H). MS (M+1): 253.0.

**Ejemplo preparativo 105: 6-(Benciloxi)-2-bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona**

Se calentó a reflujo bromuro de cobre (II) (43,1 g, 0,193 mol) en acetato de etilo (150 ml, 1,5 mol). Se añadió

40 lentamente 6-benciloxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (Ejemplo 104, 24,35 g, 0,09651 mol) en cloroformo (150 ml, 1,9 mol) y se calentó la mezcla a reflujo durante una noche. Se enfrió la mezcla a ta y se filtró. Se decoloró el filtrado con carbono activado y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado y se secó con bomba a alto vacío, dando un producto oleoso (32,9 g, 97 %). <sup>1</sup>H NMR (CHLOROFORM-d)  $\delta$ : 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.50 (m, 5H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.70 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.29 (dt, J = 11.0, 5.4 Hz, 1H), 2.87 (dt, J =

45 = 16.9, 4.2 Hz, 1H), 2.36 - 2.59 (m, 2H). MS (M+1): 332.0

**Ejemplo preparativo 106: 7-(Benciloxi)-3-bromo-1,2-dihidronaftaleno**

Se disolvió 6-benciloxi-2-bromo-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (Ejemplo 105, 32,9 g, 0,0964 mol) en éter (200 ml, 2

50 mol) y metanol (30,0 ml, 0,740 mol), se enfrió con baño de hielo a una temperatura interna de 3 °C. Se añadió en porciones tetrahidrobórato de sodio (1,82 g, 0,0482 mol) durante 15 min a 3 °C-8 °C (interna). Se agitó la mezcla a 2-5 °C durante 1 hora. Se añadió ácido acético (2,74 ml, 0,0482 mol) y se inactivó la mezcla con agua, se extrajo con AcOEt (100 ml), se lavó con agua (2X) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, dando el intermedio bruto 6-(benciloxi)-2-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (29,5 g).

55

Se calentó a reflujo el intermedio 6-(benciloxi)-2-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol con ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,916 g, 0,00482 mol) en tolueno (300 ml, 3 mol) con un tubo de Dean-Stark durante 1 hora, se enfrió a ta, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó en rotavapor, dando un aceite bruto. La cromatografía con AcOEt:hexano (0:100 a 10:90) dio un producto sólido

(17,29g, 57 %). RMN-<sup>1</sup>H (cloroformo-d) δ: 7,30-7,49 (m, 5H), 6,85-6,96 (m, 1H), 6,76 (m, 3H), 5,06 (s, 2H), 2,87-3,00 (m, 2H), 2,67-2,83 (m, 2H). MS (M+1): 316,0.

**Ejemplo preparativo 107: 2-(Bencilamino)-2-(6-(benciloxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il)propano-1,3-diol**

- 5 Se destiló azeotrópicamente 7-benciloxi-3-bromo-1,2-dihidronaftaleno (Ejemplo 106, 21,75 g, 0,06900 mol) con tolueno (100 ml, 0,9 mol) y se secó a alto vacío durante 30 min. Se disolvió esto en tetrahidrofurano (200 ml, 2 mol) y se enfrió con un baño de hielo seco-isopropanol bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente *tert*-butil-litio 1,70 M en pentano (89,3 ml, 0,152 mol) y se agitó durante 10 min. Se añadió borato de triisopropilo (79,1 ml, 0,345 mol), se agitó la mezcla durante 1 hora con enfriamiento y después se llevó a ta. Se inactivó la reacción con agua con hielo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron y se secaron a alto vacío, dando el intermedio bruto ácido 6-(benciloxi)-3,4-dihidronaftalen-2-ilborónico.
- 10
- 15 Se disolvió el intermedio ácido 6-(benciloxi)-3,4-dihidronaftalen-2-ilborónico de la etapa anterior en etanol (400 ml, 7 mol). Se añadió 1,3-dihidroxi-2-propanona (6,22 g, 0,0690 mol) seguido de bencilamina (7,54 ml, 0,0690 mol). La solución se volvió una suspensión amarilla en 1 min. Se agitó la mezcla a ta durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Se filtró la mezcla. Se concentró el filtrado y se disolvió el residuo en AcOEt/MeOH (300 ml/30 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado/agua (50 ml/50 ml) y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (2x50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (50 ml) y salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a alto vacío, dando un producto sólido marrón rojizo como primera recogida. Se disolvió el sólido recogido en DCM-MeOH (50 ml/50 ml) y se agitó a ta durante una noche bajo atmósfera de nitrógeno. Se concentró la solución. Se trató el residuo como la primera recogida con AcOEt-MeOH-NaHCO<sub>3</sub> acuoso, facilitando la segunda recogida de producto (4,40 g, 15 %).<sup>1</sup>H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 6.98 - 7.66 (m, 13H), 6.77 (br. s., 1H), 5.05 (br. s., 2H), 3.75 - 4.21 (m, 25 6H), 2.78 (m, 2H), 1.88 - 2.54 (m, 2H). MS (M+1): 416.0.

**Ejemplo preparativo 108: 2-Amino-2-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propano-1,3-diol**

- Se cargó un recipiente a presión de 1 l con Pd-C al 10 %, Engelhard seco (10:90, paladio:negro de carbono, 0,966 g, 30 0,000908 mol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron la solución de 2-bencilamino-2-(6-benciloxi-3,4-dihidronaftalen-2-il)-propano-1,3-diol (Ejemplo 107, 23,75 g, 0,05716 mol) en etanol (300 ml, 5 mol) y acetato de etilo (300 ml, 3 mol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se conectó la mezcla a una línea de H<sub>2</sub>, se aclaró con 50 psi de H<sub>2</sub> tres veces y se agitó bajo 50 psi de H<sub>2</sub> durante 6 horas. Se agitó continuamente la mezcla bajo 50 psi de H<sub>2</sub> durante una noche. Se añadió ácido acético (18,0 ml, 0,316 mol) y se agitó la mezcla bajo 50 psi de H<sub>2</sub> durante 30 horas. Se añadieron Pd-C al 10 %, Engelhard seco (10:90, paladio:negro de carbono, 1,01 g, 0,000949 mol) suspendido en 10 35 ml de AcOEt y se agitó continuamente la mezcla bajo 50 psi de H<sub>2</sub> durante 45 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite y se concentró a 54 g. Se disolvió el material en etanol (300 ml, 5 mol) y ácido acético (10,0 ml, 0,176 mol). Se añadió la solución resultante a un matraz de hidrogenación a presión cargado con Pd-C al 10 %, Engelhard seco (10:90, paladio:negro de carbono, 2,10 g, 0,00197 mol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se aclaró la mezcla con 50 psi 40 de H<sub>2</sub> tres veces y después se agitó bajo 50 psi de H<sub>2</sub> durante 3 días. Se añadió ácido acético (10,0 ml, 0,176 mol) y se agitó continuamente la mezcla bajo 50 psi de H<sub>2</sub> durante 24 horas más. Se liberó la mezcla de reacción de la presión de H<sub>2</sub>, se filtró a través de Celite, se concentró y se secó a alto vacío, dando un producto bruto. Se usó el material para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN-<sup>1</sup>H (MeOD) δ: 6,84-6,99 (m, 1H), 6,43-6,61 (m, 2H), 3,62-3,88 (m, 4H), 2,55-2,94 (m, 4H), 2,17-2,35 (m, 1H), 1,91-2,11 (m, 1H), 1,68-1,82 (m, 1H). MS (M+1): 238,0.

- 45 **Ejemplo preparativo 109: 1,3-Dihidroxi-2-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo**

- Se disolvió 2-amino-2-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propano-1,3-diol (Ejemplo 108, 27,2 g, 0,0573 mol) en 50 tetrahidrofurano (180 ml, 2,2 mol) y agua (250 ml, 14 mol). Se añadió a la solución en porciones bicarbonato de sodio (48,1 g, 0,573 mol) (pH~ 8). Se enfrió la solución con un baño de hielo. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (25,0 g, 0,115 mol) y se llevó la mezcla a ta durante una noche. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (5,00 g, 0,0229 mol) y se agitó la mezcla durante 24 horas. Se extrajo la mezcla con AcOEt (2X 100 ml), salmuera (2X), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor dando un residuo oleoso marrón oscuro. Se 55 añadió Et<sub>2</sub>O (150 ml). Se recogió el sólido resultante por filtración y se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó al aire. Se concentró el filtrado en rotavapor y se sometió a purificación por cromatografía con DCM:MeOH (100:0 a 96:4), dando un producto sólido (1,03 g, 5 %). RMN-<sup>1</sup>H (MeOD) δ: 6,76-6,95 (m, 1H), 6,40-6,62 (m, 2H), 3,64-3,92 (m, 4H), 2,53-2,89 (m, 4H), 2,16-2,40 (m, 1H), 1,84-2,11 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). MS (M+1): 338,0.

**Ejemplo preparativo 110: 5-(6-Hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *tert*-butilo**

Se trató 1,3-dihidroxi-2-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 109, 5 0,400 g, 0,00118 mol) con 2,2-dimetoxipropano (20,0 ml, 0,163 mol) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,0226 g, 0,000118 mol) en acetato de etilo (20,0 ml, 0,205 mol) a ta durante 24 horas. Se retiró el disolvente y se añadió 2,2-dimetoxipropano (20,0 ml, 0,163 mol), seguido de trifluoruro de boro-eterato (0,150 ml, 0,00118 mol). Se agitó la mezcla a ta durante una noche. Se inactivó la mezcla con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con AcOEt, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, dando un producto bruto. La 10 cromatografía con DCM:MeOH (100:0 a 93:7) dio un producto sólido (560 mg, 100 %). RMN-<sup>1</sup>H (cloroformo-d) δ: 6,89-6,99 (m, 1H), 6,49-6,65 (m, 2H), 6,46-6,47 (s, a, 1H), 3,99 (m, 4H), 3,13-3,30 (m, 4H), 2,69-2,85 (m, 2H), 2,10-2,39 (m, 1H), 1,56 (s, 6H), 1,37-1,50 (s, a, 9H). MS (M+Na<sup>+</sup>): 400,0.

**Ejemplo preparativo 111: Trifluorometanosulfonato de 6-(5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-15 5-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo**

Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido [5-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il]carbámico (Ejemplo 110, 0,560 g, 0,00119 mol) en cloruro de metileno (20 ml, 0,3 mol). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,620 ml, 0,00356 mol) seguido de N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,594 g, 0,00166 mol). 20 Se agitó la solución a ta durante 22 horas. Se concentró la mezcla a ~5 ml, se sometió a cromatografía con AcOEt:hexano (0:100 a 40:60) y se obtuvo un producto sólido (313 mg, 52 %). RMN-<sup>1</sup>H (cloroformo-d) δ: 7,11 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 4,81 (s, a, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,20 (m, 1H), 2,86 (m, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,43 (m, 15H). MS (M+1): 510,0.

**Ejemplo preparativo 112: 5-(6-(3-(Benciloxi)feniltio)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *tert*-butilo**

Se disolvieron éster 6-(5-*tert*-butoxicarbonilamino-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-5-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (Ejemplo 111, 0,310 g, 0,000608 mol), 3-benciloxibencenotiol (0,145 g, 0,000669 mol), 30 tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,0167 g, 0,0000182 mol) y Xantphos (0,0211 g, 0,0000365 mol) en 1,4-dioxano (10 ml, 0,1 mol). Se desgasificó la solución aplicando bajo vacío y rellenando con N<sub>2</sub> 5 veces. Se añadió la N,N-diisopropiletilamina (0,350 ml, 0,00201 mol) predesgasificada del mismo modo. Se calentó la mezcla a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 14 horas y se enfrió entonces a ta. Se añadieron 35 tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,0501 g, 0,0000548 mol) y Xantphos (0,0634 g, 0,000110 mol). Se desgasificó la mezcla 3 veces, se calentó a reflujo durante 6 horas más y se enfrió a ta. Se filtró la mezcla y se concentró, dando un residuo bruto. La cromatografía con AcOEt-hexano (0:100 a 20:80) dos veces dio un producto sólido (243 mg, 43 %). RMN-<sup>1</sup>H (cloroformo-d) δ: 7,31-7,44 (m, 5H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,17 (d, J= 2,0 Hz, 2H), 7,04-7,09 (m, 1H), 6,97-7,04 (m, 1H), 6,84-6,92 (m, 1H), 6,79-6,84 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,86 (s, a, 1H), 3,95-4,05 (m, 4H), 2,77-2,97 (m, 4H), 2,64-2,76 (m, 1H), 2,47-2,60 (m, 1H), 2,00-2,14 (m, 1H), 1,51-1,60 (m, 6H), 1,41-1,51 (m, 40 9H). MS (M+Na<sup>+</sup>): 598,0.

**Ejemplo de referencia 113: 2-Amino-2-(6-(3-(benciloxi)feniltio)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propano-1,3-diol**

Se trató 5-(6-(3-(benciloxi)feniltio)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 112, 0,240 g, 0,000292 mol) con cloruro de hidrógeno 6,0 M en agua (10 ml, 0,06 mol) en metanol (20 ml, 0,5 mol) a ta durante 17 horas. Se añadieron a la mezcla ~2 ml de AcOEt y se agitó continuamente la mezcla a ta durante 48 horas. Se concentró la solución hasta sequedad, se disolvió en metanol y se purificó por HPLC en un sistema Gilson. Se combinaron las fracciones puras, se concentraron y se liofilizaron durante 3 días, dando un producto en polvo blanco en forma de sal de TFA (0,100 g, rendimiento de 54,5 %). RMN-<sup>1</sup>H (MeOD) δ: 7,15-7,30 (m, 5H), 7,04-7,11 (m, 1H), 6,99 (m, 3H), 6,65-6,76 (m, 3H), 4,90 (s, 2H), 3,65 (d, J= 2,0 Hz, 4H), 2,62-2,83 (m, 4H), 2,13-2,27 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 1,37-1,53 (m, 1H). MS (M+1): 436,0.

**Ejemplo 114: Ensayo de esfingosina cinasa**

55 Para ensayar en un compuesto de prueba sus propiedades como sustrato de esfingosina cinasa 2 (SK2), se usó un ensayo que usa SK2 expresada recombinantemente. Brevemente, se transfectaron transitoriamente células HEK293E con plásmidos que contienen ADN que codifica una esfingosina cinasa 2 (SK2) (canina, de ratón o humana). Se cultivaron las células en medio esencial mínimo de Dulbecco (DMEM) que contiene G418 0,25 mg/ml, 10 % de suero fetal bovino (FCS) y anfotericina/estreptomicina 10 ml/l durante 48 horas, se recolectaron entonces,

se lavaron 3 veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se lisaron por incubación en tampón de lisis (Tris 20 mM, pH 7,4, 20 % de glicerol,  $\beta$ -mercaptoetanol 1 mM, EDTA 1 mM, ortovanadiato de sodio 1 mM,  $\beta$ -glicerofosfato 40 mM, NaF 15 mM, leupeptina 10 mg/ml, inhibidor de tripsina de soja 10 mg/ml, PMSF 1 mM, 4-desoxiperidoxona 0,5 mM, KCl 200 mM,  $MgCl_2$  10 mM durante aproximadamente 30 minutos en hielo. Se centrifugó el lisado a 15.000 rpm durante 18 minutos y se descartó el desecho celular. Se usó la fracción soluble en la reacción de esfingosina cinasa. Eran ejemplos de concentraciones de SPHK2 en los lisados resultantes 8,12  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$  (en una preparación de SPHK2 canina) y 8,47  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$  (en una preparación de SPHK2 humana).

Se efectuó el ensayo de cinasa SK2 en 200  $\mu\text{l}$  de mezcla de reacción que contienen esfingosina 20  $\mu\text{M}$  (control) o compuesto de prueba 20  $\mu\text{M}$  (preparado como una solución madre 200  $\mu\text{M}$  que contiene un 0,1 % de seroalbúmina bovina (BSA) exenta de ácidos grasos), 38  $\mu\text{l}$  de lisado y ATP 2  $\mu\text{M}$  (recién preparado). Se incubaron las reacciones de cinasa a 37 °C durante 70 minutos seguido de la detección de compuesto fosforilado (control o compuesto de prueba) usando absorbancia UV a 282 nm. Para analizar adicionalmente el compuesto de prueba de esta reacción, se mezclaron reacciones de cinasa de compuesto de prueba con un volumen igual de acetonitrilo ácido y se agitaron durante 10 minutos. Se centrifugó el precipitado de proteína. Se analizó el sobrenadante por HPLC usando una columna C18. Se cuantificaron el compuesto de prueba original y fosforilado usando el cálculo de área bajo la curva (AUC). Los compuestos de prueba que se fosforilan en este ensayo son compuestos candidatos a uso como moduladores de S1P.

## 20 Ejemplo 115: Ensayo de linfopenia

Medida de los linfocitos en circulación: Se disolvieron los compuestos en HPCD al 30 %. Se administraron a ratones (C57bl/6 macho de 6-10 semanas de edad) un compuesto a 0,5 y 5 mg/kg por sonda nasogástrica oral. Se incluyó HPCD al 30 % como control negativo.

Se recolectó sangre del seno retroorbital 5 y 24 horas después de la administración de fármaco bajo anestesia breve de isoflurano. Se sometieron las muestras de sangre completa a análisis hematológico. Se determinaron los recuentos de linfocitos periféricos usando un analizador automático (HEMAVET™ 3700). Se usaron tres ratones para valorar la actividad agotadora de linfocitos de cada compuesto cribado.

Los compuestos de fórmula (I) inducían una linfopenia completa en tiempos tan cortos como 3 horas o menos hasta tan largos como 48 horas o más; por ejemplo, de 4 a 36 horas o de 5 a 24 horas. En algunos casos, un compuesto de fórmula inducía la linfopenia completa a las 5 horas y la linfopenia parcial a las 24 horas. La dosificación requerida para inducir la linfopenia puede estar en el intervalo de, p.ej., 0,001 mg/kg a 100 mg/kg; o de 0,01 mg/kg a 10 mg/kg. La dosificación puede ser de 10 mg/kg o menos, tal como 5 mg/kg o menos, 1 mg/kg o menos o 0,1 mg/kg o menos.

Nº de ejemplo	Linfopenia ( $DE_{50}$ mg/kg)
18	0,5-5 mg/kg
21	<0,5 mg/kg
23	<0,5 mg/kg
24	>5 mg/kg
26	<0,5 mg/kg
27	>5 mg/kg
38	0,5-5 mg/kg
50	0,5-5 mg/kg
61	0,5-5 mg/kg
71	<0,5 mg/kg
71A	>5 mg/kg
78	>5 mg/kg
79	>5 mg/kg
79A	>5 mg/kg
91	0,5-5 mg/kg
99	>5 mg/kg
103	0,5-5 mg/kg
113	<0,5 mg/kg

Estos resultados demostraron que los compuestos de la invención pueden inducir la linfopenia.

**Ejemplo 116: Movilización de calcio**

Los compuestos que no eran específicos del receptor S1P<sub>1</sub> pueden tener actividad para otros subtipos de receptor de S1P, p.ej. S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>3</sub>, S1P<sub>4</sub> o S1P<sub>5</sub>, y pueden causar efectos secundarios indeseables. Por consiguiente, se ensayaron los compuestos para identificar aquellos que eran específicos de la actividad de S1P<sub>1</sub> y tenían poca o ninguna actividad de S1P<sub>3</sub> o eran antagonistas. Por consiguiente, se ensayaron los compuestos de prueba en un ensayo de movilización de calcio para determinar la actividad agonista en el receptor S1P<sub>1</sub> humano o S1P<sub>3</sub> humano, y la actividad antagonista solo en el receptor S1P<sub>3</sub> humano. El procedimiento era esencialmente como se describe (con las modificaciones descritas a continuación) en Davis y col. (2005) *Journal of Biological Chemistry*, vol. 280, pág. 9833-9841. Se efectuaron los ensayos de movilización de calcio en célula CHEM recombinantes que expresan S1P<sub>1</sub> o S1P<sub>3</sub> humano adquiridas en Millipore (Billerica, MA). Para detectar el calcio intracelular libre, se cargaron las células de S1P<sub>1</sub> o S1P<sub>3</sub> con tinte FLIPR Calcium 4 de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). Se formaron imágenes de las células para movilización de calcio usando un FLIPR<sup>TETRA</sup> equipado con un cabezal dispensador de 96 pocillos.

Los datos de la FIG. 11 muestran que los compuestos de los Ejemplos 62 y 75 eran agonistas de S1P<sub>1</sub>. No eran agonistas de S1P<sub>3</sub>, pero en cambio eran antagonistas de S1P<sub>3</sub>.

**Ejemplo 117: Agotamiento de linfocitos sanguíneo *in vivo***

Los compuestos útiles para tratar enfermedades relacionadas con S1P<sub>1</sub>, tales como ciertas enfermedades autoinmunitarias, son generalmente capaces de mantener la linfopenia, p.ej., durante al menos un día, al menos dos días, al menos 3 días o al menos una semana o más. Para caracterizar adicionalmente la actividad de un compuesto de prueba, se administró un compuesto de prueba de fórmula I o el vehículo por vía oral por sonda nasogástrica a ratas. Se obtuvo sangre de la cola para monitorización hematológica el día -1, dando los valores individuales basales, y 2, 6, 24, 48 y 72 horas después de la aplicación.

**Ejemplo 118: Ensayos de cribado *in vivo***

Medida de los linfocitos en circulación: Se disolvieron los compuestos en DMSO y se diluyeron adicionalmente con agua desionizada. Se administraron a ratones (C57bl/6 macho de 6-10 semanas de edad) 20 µg de un compuesto (diluido en 200 µl de agua, 4 % de DMSO) por inyección intraperitoneal (IP) bajo anestesia breve de isoflurano. Se incluyeron 200 µl de agua con 4 % de DMSO y un agonista de S1P conocido como controles negativos.

Se recolectó sangre del seno retroorbital 18 horas después de la administración de fármaco bajo anestesia breve de isoflurano. Se sometieron las muestras de sangre completa a análisis hematológico. Se determinaron los recuentos de linfocitos periféricos usando un analizador automático (HEMA VET™ 3700). Se tiñeron subpoblaciones de linfocitos de sangre periférica con anticuerpos específicos conjugados con fluorocromo y se analizaron usando un clasificador celular activado por fluorescencia (FACSCALIBUR™). Se usaron dos ratones para valorar la actividad de agotamiento de linfocitos de cada compuesto cribado. Este ensayo indicaba que los compuestos de la invención pueden suprimir el nivel de linfocitos en circulación.

**Ejemplo 119: Valoración del efecto cardiaco**

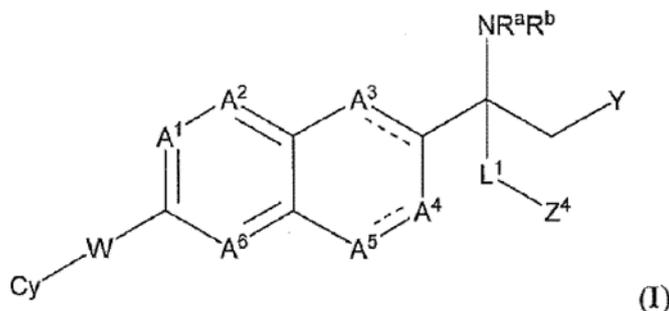
Un efecto indeseable reseñado de un agonista de S1P puede ser, p.ej., bradicardia. Se realizaron ensayos para determinar el efecto de los compuestos de prueba sobre la función cardiaca. Se monitorizaron los efectos de los compuestos sobre la función cardiaca usando el sistema de registro de ECG AnonyMOUSE. Se registraron los ECG en ratones conscientes (C57bl/6 macho de 6-10 semanas de edad) antes y después de la administración de compuesto. Se inyectaron IP 90 µg de compuesto diluido adicionalmente con 200 µl de agua y 15 % de DMSO. Se usaron cuatro ratones para valorar el efecto sobre el ritmo cardiaco de cada compuesto. Se encontró que los compuestos tienen poco o ningún efecto sobre el ritmo cardiaco a niveles terapéuticos.

Las abreviaturas usadas en la presente memoria tienen su significado convencional en las técnicas clínicas, químicas y biológicas. En el caso de cualquier inconsistencia, prevalecerá la presente divulgación, incluyendo cualquier definición en la misma.

Se discuten realizaciones ilustrativas de esta divulgación y se ha hecho referencia a posibles variaciones dentro del alcance de esta divulgación.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

donde:

$A^1$  es  $-C(X^1)=$ ,  $-N=$ ,  $-O-$  o  $-S-$ ;

$A^2$  es  $-C(X^2)=$ ,  $-N=$ ,  $-O-$  o  $-S-$ ;

10  $A^3$  es  $-C(X^3)(X^3)-$ ,  $-C(X^3)=$ ,  $-NX^3-$ ,  $-N=$ ,  $-O-$  o  $-S-$ ;

$A^4$  es  $-C(X^4)(X^4)-$ ,  $-C(X^4)=$ ,  $-NX^4-$ ,  $-N=$  u  $-O-$ ;

$A^5$  es  $-C(X^5)(X^5)-$ ,  $-C(X^5)=$ ,  $-NX^5-$ ,  $-N=$  o  $-S-$ ;

$A^6$  es  $-C(X^6)=$ ,  $-N=$ ,  $-O-$  o  $-S-$ ;

15 a condición de que  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $A^5$  y  $A^6$  no sean simultáneamente  $-C(X^1)=$ ,  $-C(X^2)=$ ,  $-C(X^3)=$ ,  $-C(X^4)=$ ,  $-C(X^5)=$  y  $-C(X^6)=$  respectivamente, y a condición de que el anillo bicíclico incluya 0-3 heteroátomos;

$X^1$  es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, cicloalcoxi, halogenocicloalcoxi, acilo, aminoacilo,  $-NR^fR^g$ ,  $-N(R^f)SO_2R^g$ ,  $-SO_2R^f$ ,  $-SO_2NR^fR^g$ ,  $-CO_2R^f$ , trialquilamino, arilo o heteroarilo;

20  $X^2$  es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, cicloalcoxi, halogenocicloalcoxi, acilo, aminoacilo,  $-NR^fR^g$ ,  $-N(R^f)SO_2R^g$ ,  $-SO_2R^f$ ,  $-SO_2NR^fR^g$ ,  $-CO_2R^f$ , trialquilamino, arilo o heteroarilo;

$X^3$  es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, cicloalcoxi, halogenocicloalcoxi, acilo, aminoacilo,  $-NR^fR^g$ ,  $-N(R^f)SO_2R^g$ ,  $-SO_2R^f$ ,  $-SO_2NR^fR^g$ ,  $-CO_2R^f$ , trialquilamino, arilo o heteroarilo;

25  $X^4$  es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, cicloalcoxi, halogenocicloalcoxi, acilo, aminoacilo,  $-NR^fR^g$ ,  $-N(R^f)SO_2R^g$ ,  $-SO_2R^f$ ,  $-SO_2NR^fR^g$ ,  $-CO_2R^f$ , trialquilamino, arilo o heteroarilo;

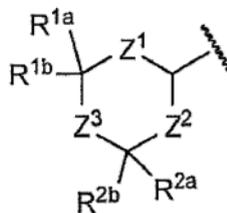
30  $X^5$  es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, cicloalcoxi, halogenocicloalcoxi, acilo, aminoacilo,  $-NR^fR^g$ ,  $-N(R^f)SO_2R^g$ ,  $-SO_2R^f$ ,  $-SO_2NR^fR^g$ ,  $-CO_2R^f$ , trialquilamino, arilo o heteroarilo;

35  $X^6$  es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, cicloalcoxi, halogenocicloalcoxi, acilo, aminoacilo,  $-NR^fR^g$ ,  $-N(R^f)SO_2R^g$ ,  $-SO_2R^f$ ,  $-SO_2NR^fR^g$ ,  $-CO_2R^f$ , trialquilamino, arilo o heteroarilo;

$Y$  es  $-OR^f$ ,  $-(CR^fR^g)OR^f$ ,  $-(CR^fR^g)_2OR^f$ ,  $-O-P(O)(OR^f)OR^g$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-C(O)OR^c$ ,  $-(CR^fR^g)-P(O)(OR^f)OR^g$ ,  $-(C(OH)R^f)-P(O)(OR^f)OR^g$ ,  $-S-P(O)(OR^f)OR^g$ , tetrazol,  $-SO_2NHR^f$ ,  $-SO_3$ ,  $-CONHR^f$ ,  $-Si(OH)_2$  o  $-B(OH)_2$ ;

40  $W$  es  $-CR^fR^g$ ,  $-NR^f$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$  o  $-SO_2-$ ;

$Cy$  tiene la fórmula:



donde

Z<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

Z<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-;

Z<sup>3</sup> es un enlace;

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenoalquilo, heterociclicilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenoalcoxi, heterociclicilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilalco, cicloalquenoalco, heterociclicilalco, arilalco, heteroarilalco, tioalquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterociclico, arilo o heteroarilo;

o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup>, cuando se toman conjuntamente, son alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente terminado o interrumpido con 1 o 2 átomos de oxígeno, o alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente terminados o interrumpidos con 1 o 2 átomos de oxígeno;

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenoalquilo, heterociclicilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenoalcoxi, heterociclicilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilalco, cicloalquenoalco, heterociclicilalco, arilalco, heteroarilalco, tioalquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterociclico, arilo o heteroarilo;

o R<sup>1a</sup> y R<sup>2a</sup>, cuando se toman conjuntamente, son alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente terminado o interrumpido con 1 o 2 átomos de oxígeno, o alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente terminado o interrumpido con 1 o 2 átomos de oxígeno; donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> están, cada uno independientemente, sustituidos con 0-5 sustituyentes seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> y -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>;

L<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-, -CHF- o -CF<sub>2</sub>-;

Z<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo, alqueno, halogenoalqueno, alquino o -OR<sup>f</sup>;

o Z<sup>4</sup> es -CH<sub>2</sub>- unido al átomo de carbono al que está unido Y;

o L<sup>1</sup>, Z<sup>4</sup>, Y y los átomos a los que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-7 miembros, o un grupo heterociclico de 4-7 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre O y N;

R<sup>a</sup> es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heterociclico; donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, oxo, -CN, -CHO, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NO<sub>2</sub>, alquilo, -OCF<sub>3</sub>, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalqueno, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo y dialquilaminosulfonilo;

R<sup>b</sup> es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heterociclico; donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, oxo, -CN, -CHO, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NO<sub>2</sub>, alquilo, -OCF<sub>3</sub>, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalqueno, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo y dialquilaminosulfonilo;

o R<sup>b</sup> y Z<sup>4</sup> se toman conjuntamente formando -C(O)O- o =C(R<sup>i</sup>)O-;

R<sup>c</sup> es alquilo, arilo, trifluorometilo, metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo o p-tolilsulfonilo;

cada R<sup>i</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heterociclico; donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo

consistente en halógeno, oxo, -CN, -CHO, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NO<sub>2</sub>, alquilo, -OCF<sub>3</sub>, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalqueno, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo y dialquilaminosulfonilo; cada R<sup>g</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heterociclico; donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo

consistente en halógeno, oxo, -CN, -CHO, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NO<sub>2</sub>, alquilo, -OCF<sub>3</sub>, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo y dialquilaminosulfonilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde W es -O-, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde Y es -OR<sup>f</sup>, -OH u -O-P(O)(OR<sup>f</sup>)OR<sup>g</sup>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde X<sup>6</sup> es H, halógeno, alquilo, cicloalquilo o halogenoalquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

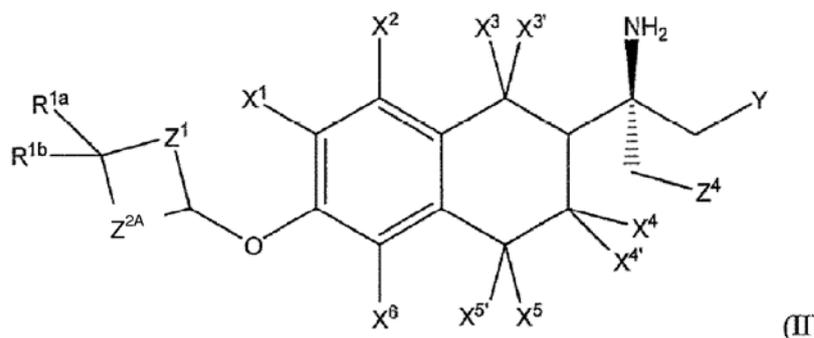
5. El compuesto de la reivindicación 1, donde A<sup>3</sup> es -C(X<sup>3</sup>)H-, A<sup>4</sup> es -C(X<sup>4</sup>)H- y A<sup>5</sup> es -C(X<sup>5</sup>)H-, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R<sup>1b</sup> es fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, 1,1-difluoroetilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, 1,1-dimetilpropilo, neopentilo, ciclopentilo, n-hexilo, ciclohexilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, t-butoxi, n-pentiloxi, i-pentiloxi, 1,1-dimetilpropoxi, neopentiloxi, ciclopentiloxi, n-hexiloxi o ciclohexiloxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

7. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es de fórmula (II):



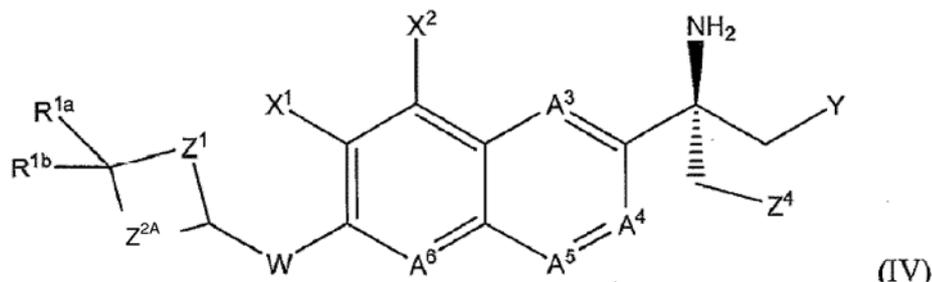
25

donde

R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>3'</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>4'</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>5'</sup>, X<sup>6</sup>, Y, Z<sup>1</sup> y Z<sup>4</sup> son como se definen en la reivindicación 1; y Z<sup>2A</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

30

8. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es de fórmula (IV):



donde

- 5  $A^3$  es -N=,  $A^4$  es -C( $X^4$ )=,  $A^5$  es -C( $X^5$ )= y  $A^6$  es -C( $X^6$ )=,  
 $A^3$  es -C( $X^3$ )=,  $A^4$  es -N=,  $A^5$  es -C( $X^5$ )= y  $A^6$  es -C( $X^6$ )=,  
 $A^3$  es -C( $X^3$ )=,  $A^4$  es -C( $X^4$ )=,  $A^5$  es -N= y  $A^6$  es -C( $X^6$ )=,  
 $A^3$  es -C( $X^3$ )=,  $A^4$  es -C( $X^4$ )=,  $A^5$  es -C( $X^5$ )= y  $A^6$  es -N=, o  
 $A^3$  es -N=,  $A^4$  es -N=,  $A^5$  es -C( $X^5$ )= y  $A^6$  es -C( $X^6$ )=;  
 $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ , W,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ , Y,  $Z^1$  y  $Z^4$  son como se definen en la reivindicación 1; y  
 $Z^{2A}$  es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.
- 10 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 7-8, donde Y es -OR<sup>f</sup>, -OH u -O-P(O)(OR<sup>f</sup>)OR<sup>g</sup>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, donde X<sup>6</sup> es H, halógeno, alquilo, cicloalquilo o halogenoalquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, donde R<sup>1a</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, arilalcoxi o arilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 12. El compuesto de la reivindicación 7 u 8, donde Y es -OH u -O-P(O)(OR<sup>f</sup>)OR<sup>g</sup>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las  
 25 reivindicaciones 1-12.
14. Uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección patológica o un síntoma de la misma en un mamífero, donde la afección patológica es dolor neuropático o una  
 30 enfermedad autoinmunitaria.
15. El uso de la reivindicación 14, donde la afección patológica es una enfermedad autoinmunitaria y el tratamiento comprende además administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un fármaco seleccionado de entre el grupo consistente en: corticosteroides, broncodilatadores, antiasmáticos, antiinflamatorios, antirreumáticos,  
 35 inmunosupresores, antimetabolitos, inmunomoduladores, antisoriásicos y antidiabéticos.
16. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 14-15, donde la enfermedad autoinmunitaria es uveítis, diabetes de tipo I, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales, lupus, asma, psoriasis o esclerosis múltiple.
- 40 17. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para uso en un procedimiento de tratamiento de una afección patológica o un síntoma de la misma en un mamífero, donde la afección patológica es dolor neuropático o una enfermedad autoinmunitaria.

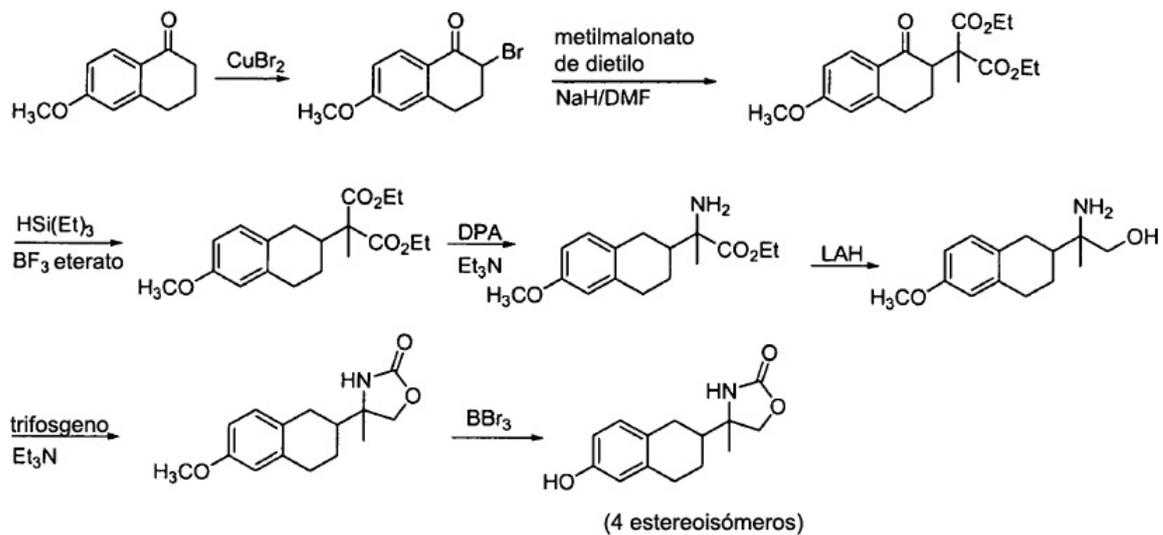


FIG. 1

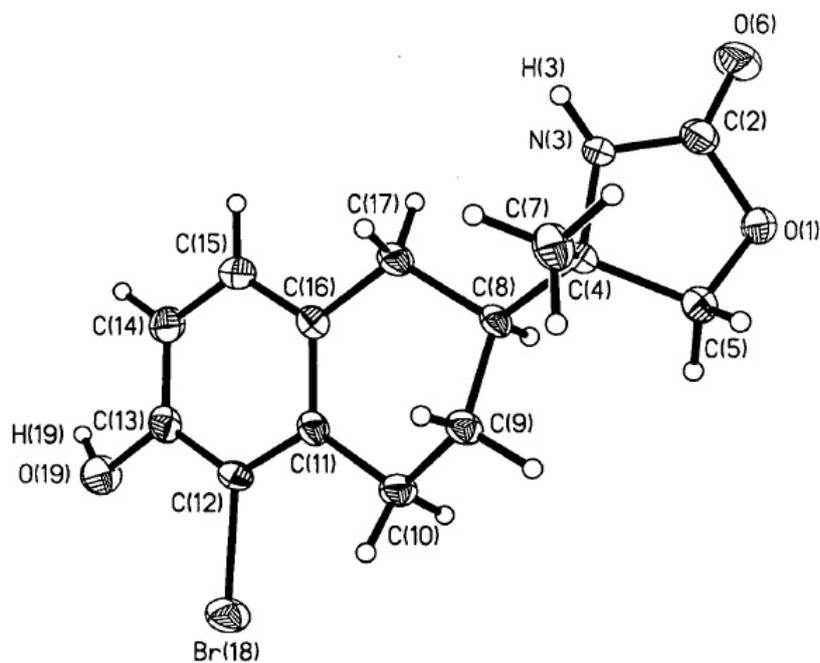


FIG. 2

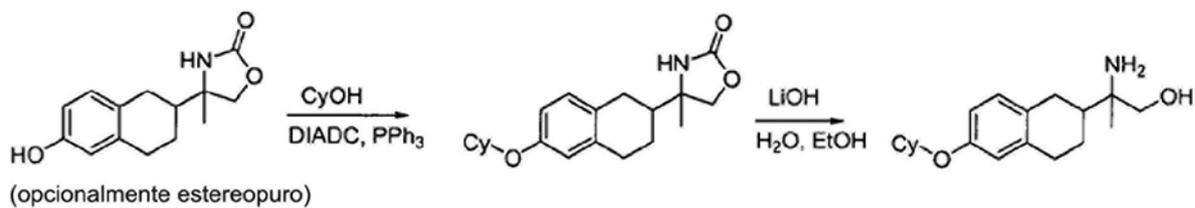


FIG. 3

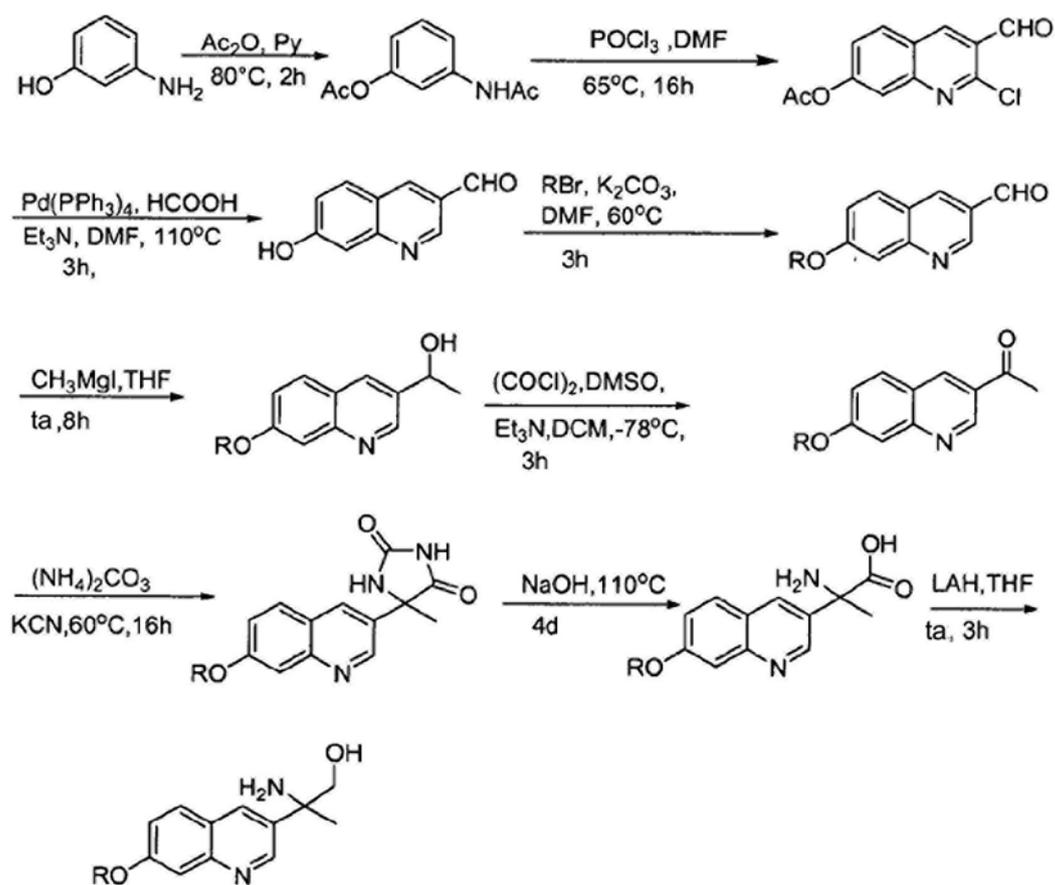


FIG. 4

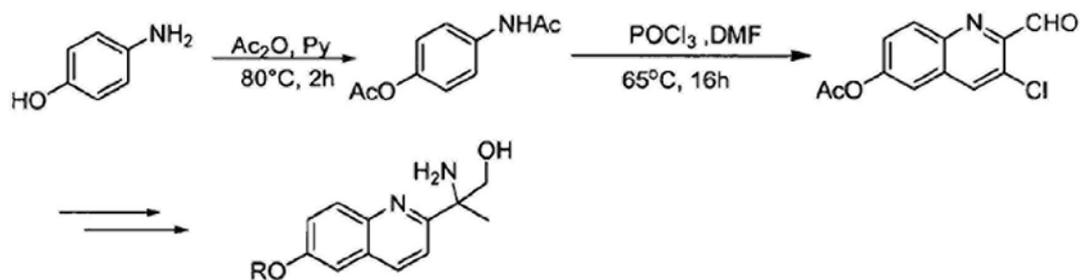


FIG. 5

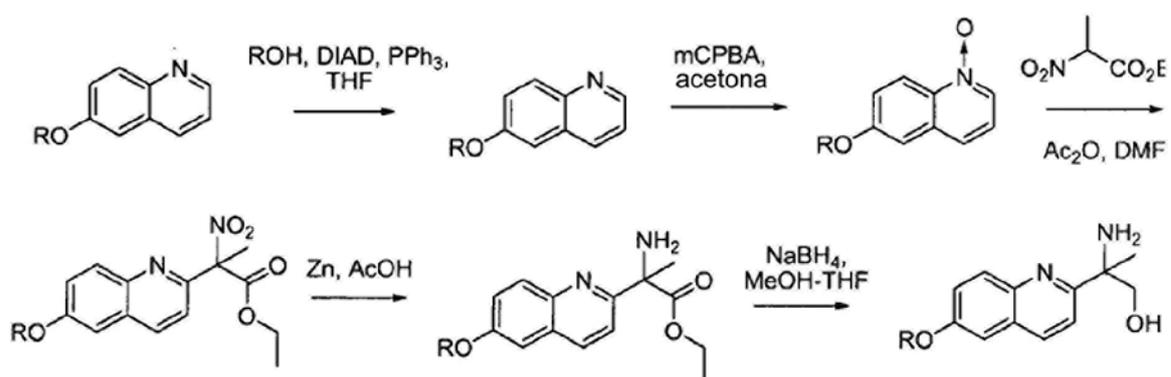


FIG. 6

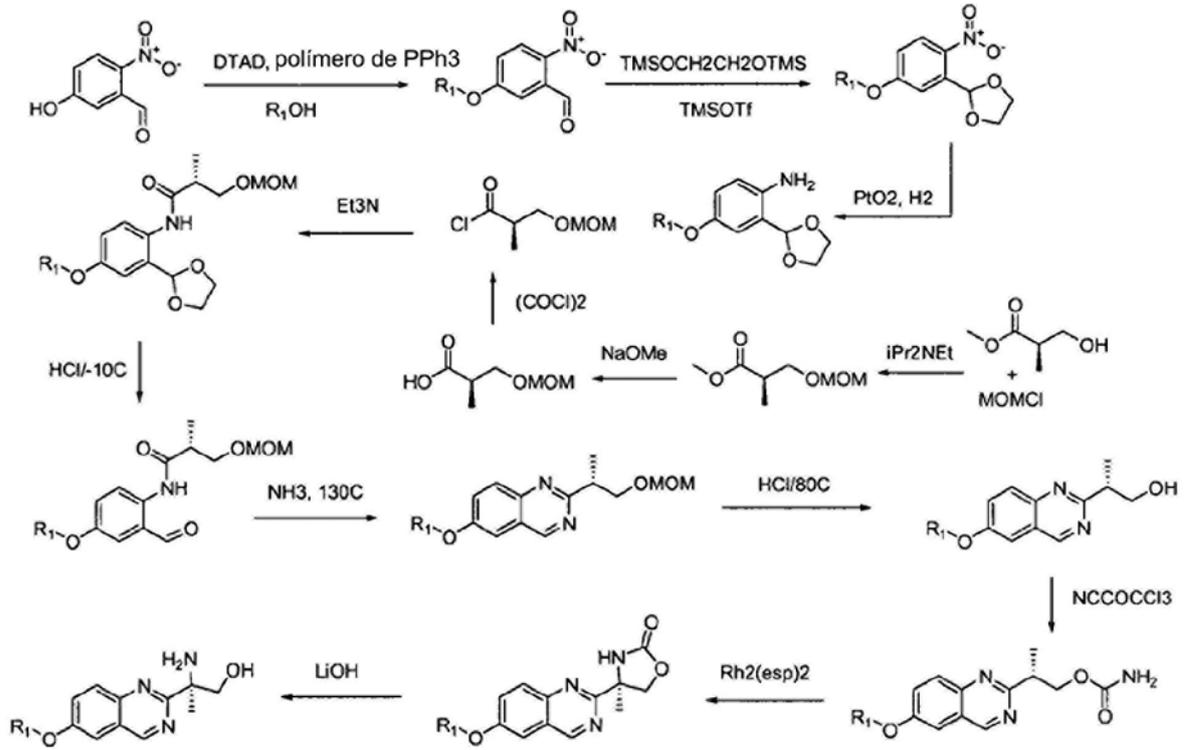


FIG. 7

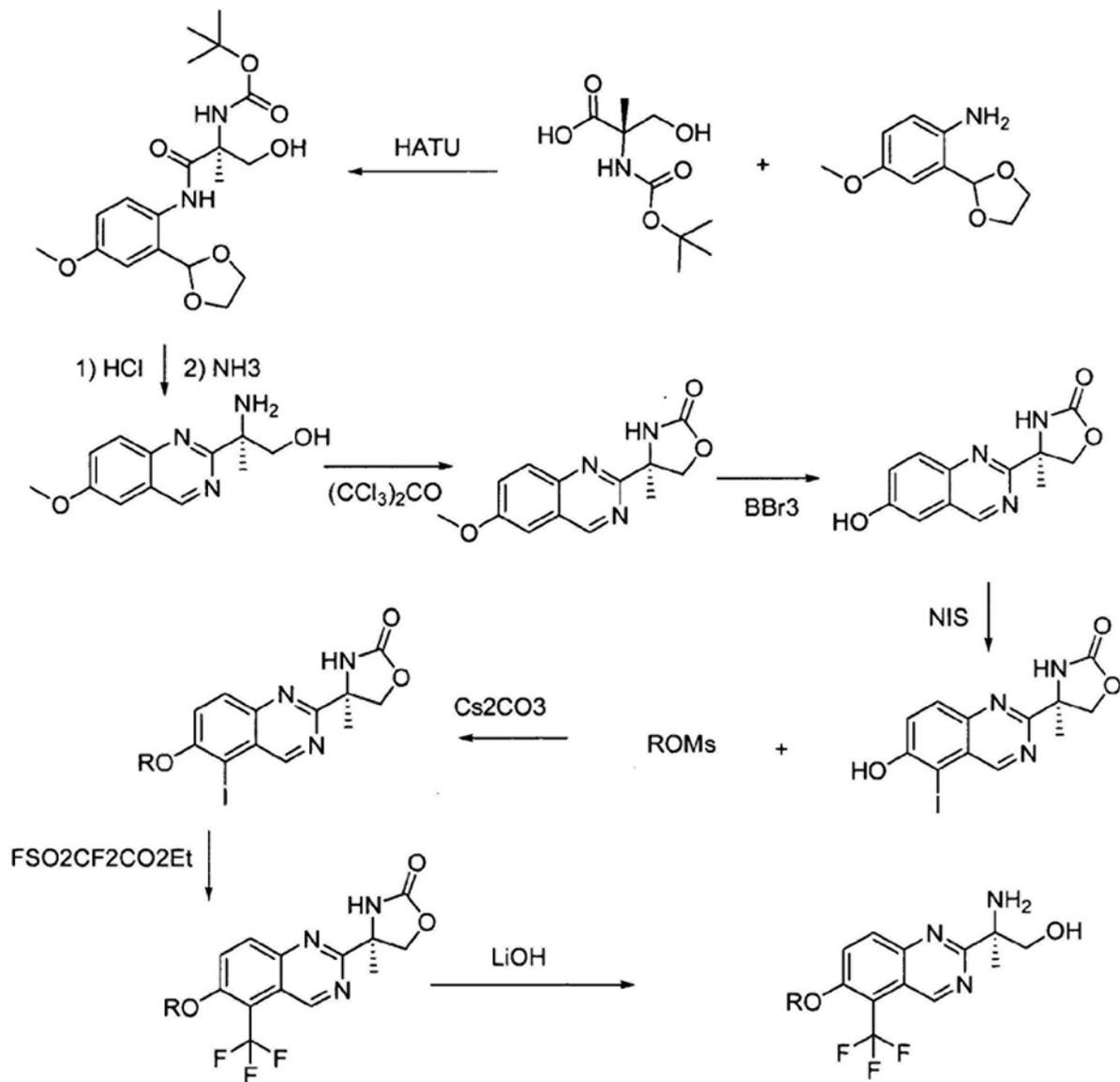


FIG. 8

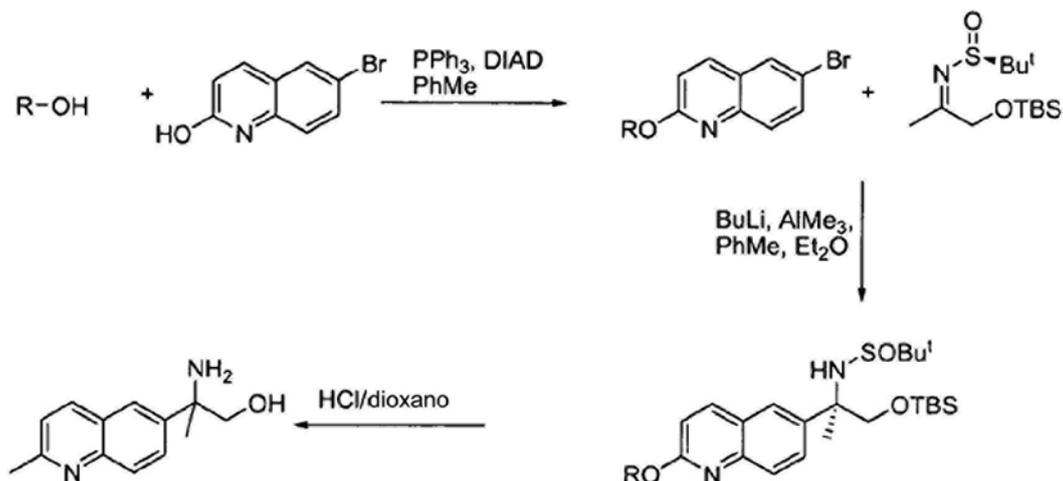


FIG. 9

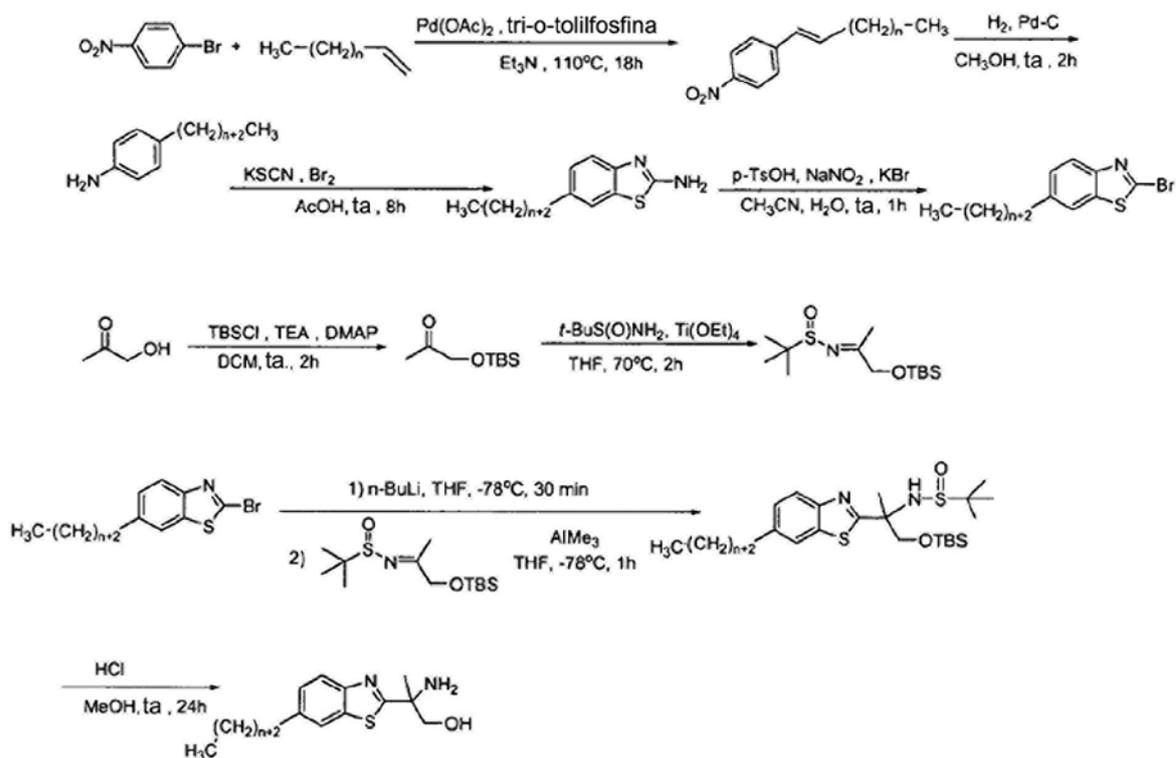
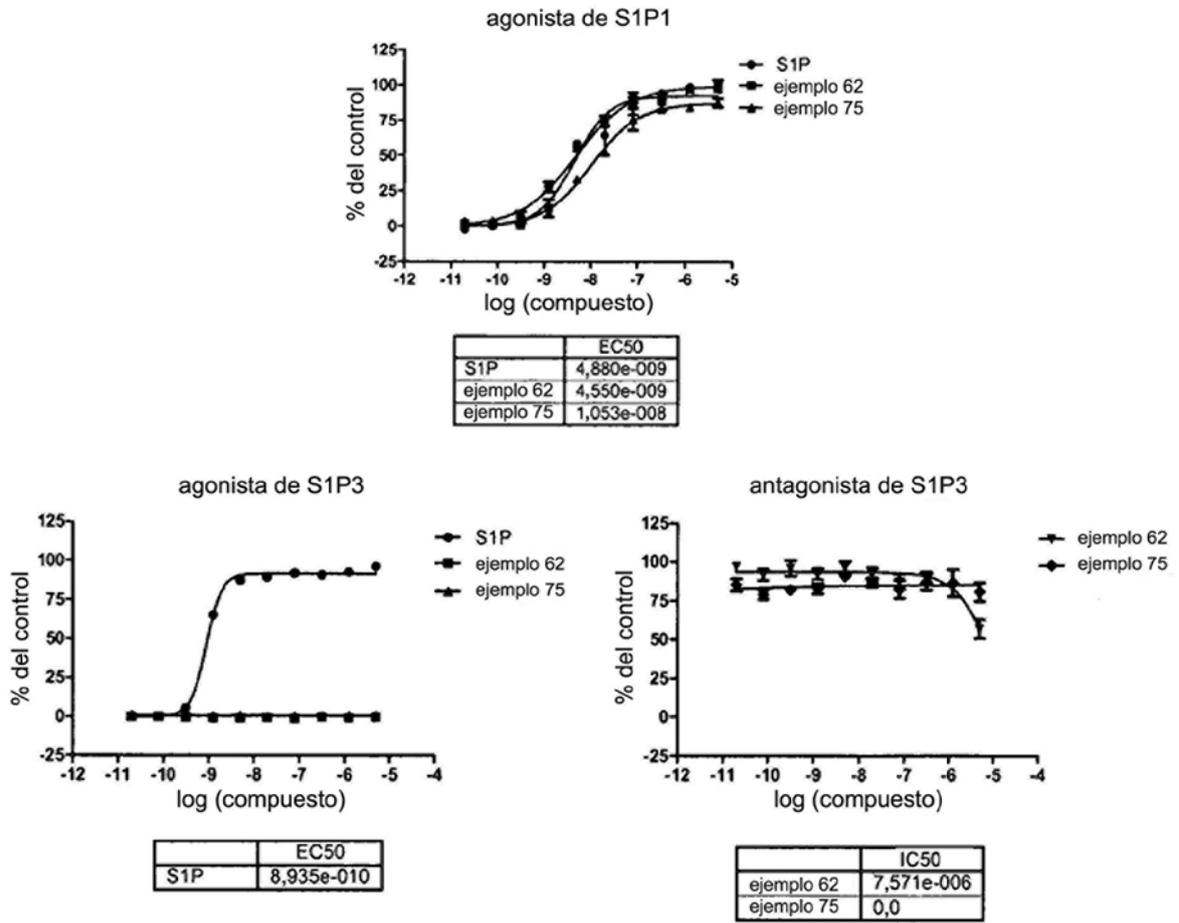


FIG. 10



**FIG. 11**