(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 660 690**

(51) Int. CI.:

A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.10.2008 PCT/US2008/011450**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2009 WO09045503**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2008 E 08835678 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 2209473**

(54) Título: **Método para tratar poliquistosis renales con derivados de ceramida**

(30) Prioridad:

05.10.2007 US 997803 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2018

(73) Titular/es:

GENZYME CORPORATION (100.0%)
500 KENDALL STREET
CAMBRIDGE, MA 02142, US

(72) Inventor/es:

NATOLI, THOMAS, A.;
IBRAGHINOV-BESKROVNAYA, OXANA;
LEONARD, JOHN, P.;
YEW, NELSON, S. y
CHENG, SENG, H.

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

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

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

Método para tratar poliquistosis renales con derivados de ceramida.

Solicitud relacionada

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 60/997 803, presentada el 5 de octubre de 2007.

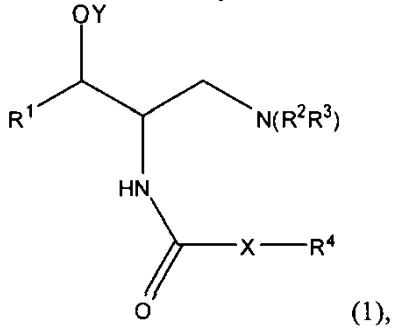
Antecedentes de la invención

Un quiste es un saco lleno de fluido anormal que se puede formar en muchas partes del cuerpo, tales como los riñones, el hígado, el páncreas, el bazo y el corazón. La poliquistosis es una enfermedad que se produce cuando una gran cantidad de quistes dañan a estos órganos. Por ejemplo, la poliquistosis renal (PKD, por sus siglas en inglés) es una enfermedad que se caracteriza por el crecimiento de numerosos quistes en los riñones. Los quistes de la PKD pueden reemplazar lentamente la mayor parte de la masa de los riñones, reducir la función renal y conducir a la insuficiencia renal. Alrededor de la mitad de las personas con la forma más común de PKD empeoran hasta la insuficiencia renal y requieren diálisis o un trasplante renal. La PKD también puede provocar quistes en otros órganos, más comúnmente en el hígado, pero también en el bazo, páncreas, corazón y vasos sanguíneos en el cerebro. Alrededor de 500 000 personas padecen PKD en el país y la PKD es la cuarta entre las principales causas de la insuficiencia renal. La PKD autosómica dominante (ADPKD, por sus siglas en inglés) representa alrededor del 90 % de todos los casos de PKD y alrededor del 8-10 % de todos los casos de insuficiencia renal terminal. En la actualidad, no existe un tratamiento o cura aprobado para la PKD. Los procedimientos médicos y quirúrgicos actuales solo reducen en dolor resultante de la expansión de los quistes renales o resuelven otros síntomas asociados a la PKD tales como infecciones o tensión arterial elevada. Ninguno de estos procedimientos, aparte del trasplante renal, retarda de manera apreciable la evolución de la enfermedad. El documento WO 98/52553 describe el uso de inhibidores de GalT-2 para tratar la poliquistosis renal. Por lo tanto, existe la necesidad de agentes y métodos para prevenir la aparición o retardar la evolución de la PKD.

Compendio de la invención

Los solicitantes han descubierto que determinados derivados de ceramida pueden reducir el crecimiento quístico en un modelo animal de poliquistosis renal, según se mide mediante la relación entre el peso renal/corporal y el volumen quístico. En función de este hallazgo, se describe en la presente memoria un método para tratar la poliquistosis renal con derivados de ceramida La presente invención se refiere a un compuesto, según se define en la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de la poliquistosis renal.

La presente invención describe, además, un método para tratar la poliquistosis renal en un sujeto que comprende administrarle al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula estructural (1):



(1),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

R^1 es un grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido.

Y es -H, un grupo hidrolizable o un grupo alquilo sustituido o no sustituido.

R^2 y R^3 son cada uno independientemente -H, un grupo alifático sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, o R^2 y R^3 tomados junto con el átomo de nitrógeno de $N(R^2R^3)$ forman un anillo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido.

X es un enlace covalente; $-(CR^5R^6)_m-$; $-(CR^5R^6)_n-Q-$; -O-; -S-; o $-NR^7-$;

Q es -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)O-, -C(S)O-, -C(S)S-, $-C(O)NR^8-$, $-NR^8-$, $-NR^8C(O)-$, $-NR^8C(O)NR^8-$, -OC(O)-, $-SO_3-$, -SO-, $-S(O)_2-$, $-SO_2NR^8-$ o $-NR^8SO_2-$.

Cuando X es $-(CR^5R^6)_m$, R^4 es un grupo alifático sustituido o no sustituido, o un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, -CN, -NCS, $-NO_2$ o un halógeno.

Cuando X es distinto de $-(CR^5R^6)_m$, R^4 es un grupo alifático sustituido o no sustituido, o un grupo arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido.

R^5 y R^6 son cada uno independientemente -H, -OH, -SH, un halógeno, un grupo alcoxi inferior sustituido o no sustituido, un grupo alquiltio inferior sustituido o no sustituido o un grupo alifático inferior sustituido o no sustituido.

Cada R^7 es independientemente -H, un grupo alifático sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, o R^7 y R^4 tomados junto con el átomo de nitrógeno de NR^7R^4 forman un anillo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido.

Cada R^8 es independientemente -H, un grupo alifático sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido.

n es 1, 2, 3, 4 o 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15.

m es 1, 2, 3, 4 o 5.

La presente invención tiene muchas ventajas. En particular, la presente invención proporciona un tratamiento para la PKD que se dirige al estado de enfermedad subyacente, en lugar de solo mejorar los síntomas asociados a la PKD. Dichos compuestos pueden reducir la necesidad de diálisis o trasplante renal en pacientes que padecen PKD.

Descripción detallada de la invención

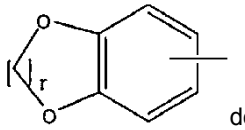
La presente invención se refiere a un compuesto, según se define en la reivindicación 1, para su uso en un método para tratar la poliquistosis renal (PKD). Según se muestra en el Ejemplo 4, los solicitantes hallaron que un determinado derivado de ceramida puede reducir el crecimiento de la formación de quistes y/o el crecimiento en un modelo animal de PKD.

En un aspecto de la descripción, el derivado de ceramida se representa mediante la fórmula estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Un primer conjunto de valores y los valores preferidos para las variables en la fórmula estructural (I) se proporcionan en los siguientes párrafos:

Y es -H, un grupo hidrolizable o un grupo alquilo sustituido o no sustituido. Los ejemplos de grupos hidrolizables incluyen -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NRR', C(S)R, -C(S)OR, -C(O)SR o -C(S)NRR'. Los ejemplos específicos de grupos hidrolizables incluyen un acetilo, $-C(=O)(CH_2)CH_3$ y -C(=O)-(1-alquilo inferior-1,4-dihidropiridin-4-ilo. En una realización específica, Y es -H, un grupo hidrolizable o un grupo alquilo. En otra realización específica, Y es -H, -C(O)R, -C(O)OR o -C(O)NRR'. En otra realización específica adicional, Y es -H.

X es un enlace covalente; $-(CR^5R^6)_n$-Q-; -O-; -S-; o $-NR^7$-.

Q es -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)O-, -C(S)O-, -C(S)S-, -C(O)NR^8-, $-NR^8$-, $-NR^8$C(O)-, $-NR^8$C(O)NR^8-, -OC(O)-, $-SO_3$-, -SO-, $-S(O)_2$-, $-SO_2NR^8$- o $-NR^8SO_2$-. En una realización específica, Q es -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)O-, -C(S)O-, -C(S)S-, -C(O)NR^8-, $-NR^8$C(O)NR^8- o -OC(O)-. En otra realización específica adicional, Q es -O- , -S-, -C(O)-, -C(S)-, $-NR^8$(CO)- o -C(O)NR^8-. En otra realización específica adicional, Q es -O-, -S-, -C(O)- o -C(S)-. En otra realización específica adicional, Q es -O- o -C(O)-.

R^1 es un grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido. En una realización específica, R^1 es un grupo arilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo fenilo sustituido o no sustituido. En otra realización específica, R^1 es  donde r es 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1 o 2.

Los sustituyentes adecuados para cada uno de los grupos arilo y heteroarilo representados por R^1 incluyen halógeno, alquilo, haloalquilo, Ar^1, $-OR^{30}$, -O(haloalquilo), $-SR^{30}$, $-NO_2$, -CN, -NCS, $-N(R^{31})_2$, $-NR^{31}C(O)R^{30}$, $-NR^{31}C(O)OR^{32}$, $-N(R^{31})C(O)N(R^{31})_2$, $-C(O)R^{30}$, $-C(S)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)N(R^{31})_2$, $-S(O)_2R^{30}$, $-SO_2N(R^{31})_2$, $-S(O)R^{32}$, $-SO_3R^{32}$, $-NR^{31}SO_2N(R^{31})_2$, $-NR^{31}SO_2R^{32}$, $-V_o$-Ar^1, $-V_o$-OR^{30}, $-V_o$-O(haloalquilo), $-V_o$-SR^{30}, $-V_o$-NO_2, $-V_o$-CN, $-V_o$-$N(R^{31})_2$, $-V_o$-$NR^{31}C(O)R^{30}$, $-V_o$-$NR^{31}CO_2R^{32}$, $-V_o$-$N(R^{31})C(O)N(R^{31})_2$, $-V_o$-$C(O)R^{30}$, $-V_o$-$C(S)R^{30}$, $-V_o$-CO_2R^{30}, $-V_o$-$OC(O)R^{30}$, $-V_o$-$C(O)N(R^{31})_2$-, $-V_o$-$S(O)_2R^{32}$, $-V_o$-$SO_2N(R^{31})_2$, $-V_o$-$S(O)R^{32}$, $-V_o$-SO_3R^{32}, $-V_o$-$NR^{31}SO_2N(R^{31})_2$, $-V_o$-$NR^{31}SO_2R^{32}$, -O-V_o-Ar^1, -O-V_1-$N(R^{31})_2$, -S-V_o-Ar^1, -S-V_1-$N(R^{31})_2$, $-N(R^{31})$-V_o-Ar^1, $-N(R^{31})$-V_1-$N(R^{31})_2$, $-NR^{31}C(O)$-V_o-$N(R^{31})_2$, $-NR^{31}C(O)$-V_o-Ar^1, -C(O)-V_o-$N(R^{31})_2$, -C(O)-V_o-Ar^1, -C(S)-V_o-$N(R^{31})_2$, -C(S)-V_o-Ar^1, -C(O)O-$V_1N(R^{31})_2$, -C(O)O-V_o-Ar^1, -O-C(O)-V_1-$N(R^{31})_2$, -O-C(O)-V_o-Ar^1, -C(O)$N(R^{31})$-V_1-$N(R^{31})_2$, -C(O)$N(R^{31})$-V_o-Ar^1, $-S(O)_2$-V_o-$N(R^{31})_2$, $-S(O)_2$-V_o-Ar^1, $-SO_2N(R^{31})$-V_1-$N(R^{31})_2$, $-SO_2N(R^{31})$-V_o-Ar^1, -S(O)-V_o-$N(R^{31})_2$, -S(O)-V_o-Ar^1, $-S(O)_2$-O-V_1-$N(R^{31})_2$, $-S(O)_2$-O-V_o-Ar^1, $-NR^{31}SO_2$-V_o-$N(R^{31})_2$, $-NR^{31}SO_2$-V_o-Ar^1, -O-$[CH_2]_p$-O-, -S-$[CH_2]_p$-S- o -$[CH_2]_q$-. Algunos sustituyentes específicos para cada uno de los grupos arilo y heteroarilo representados por R^1 incluyen halógeno, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-N(R^{31})_2$, Ar^1, $-V_o$-OR^{30}, $-V_o$-$N(R^{31})_2$, $-V_o$-Ar^1, -O-V_o-Ar^1, -O-V_1-$N(R^{31})_2$, -S-V_o-Ar^1, -S-V_1-$N(R^{31})_2$, $-N(R^{31})$-V_o-Ar^1, $-N(R^{31})$-V_1-$N(R^{31})_2$, -O-$[CH_2]_p$-O-, -S-$[CH_2]_p$-S- o -$[CH_2]_q$-. De manera alternativa, algunos sustituyentes específicos para cada uno de los grupos arilo y heteroarilo representados por R^1

incluyen halógeno, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi, -OH, alcoxi, -O-$[CH_2]_p$-O- y -$[CH_2]_q$-. De manera alternativa, algunos sustituyentes específicos para cada uno de los grupos arilo y heteroarilo representados por R^1 incluyen -OR^{30} (p. ej., -OH, -OCH_3, -OC_2H_5), alquilo, (p. ej., alquilo C1-C6) o -O-$[CH_2]$p-O-.

R^2 y R^3 son cada uno independientemente -H, un grupo alifático sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, o R^2 y R^3 tomados junto con el átomo de nitrógeno de $N(R^2R^3)$ forman un anillo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido. En una realización específica, R^2 y R^3 tomados junto con el átomo de nitrógeno de $N(R^2R^3)$ forman un anillo heterocíclico no aromático, de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido. En otra realización específica, -$N(R^2R^3)$ es un grupo pirrolidinilo, azetidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo opcionalmente sustituido. En otra realización específica, -$N(R^2R^3)$ es un grupo pirrolidinilo, azetidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo no sustituido, preferiblemente un grupo pirrolidinilo no sustituido.

Los sustituyentes adecuados para los grupos alifático, arilo y heteroarilo representados por R^2 y R^3, y sustituyentes adecuados para el anillo heterocíclico no aromático representado por $N(R^2R^3)$ incluyen cada uno independientemente halógeno, alquilo, haloalquilo, -OR^{40}, -O(haloalquilo), -SR^{40}, -NO_2, -CN, -$N(R^{41})_2$, -$NR^{41}C(O)R^{40}$, -$NR^{41}C(O)OR^{42}$, -$N(R^{41})C(O)N(R^{41})_2$, -$C(O)R^{40}$, -$C(S)R^{40}$, -$C(O)OR^{40}$, -$OC(O)R^{40}$, -$C(O)N(R^{41})_2$, -$S(O)_2R^{42}$, -$SO_2N(R^{41})_2$, -$S(O)R^{42}$, -SO_3R^{42}, Ar^2, V_2-Ar^2, -V_2-OR^{40}, -V_2-O(haloalquilo), -V_2-SR^{40}, -V_2-NO_2, -V_2-CN, -V_2-$N(R^{41})_2$, -V_2-$NR^{41}C(O)R^{40}$, -V_2-$NR^{41}CO_2R^{42}$, -V_2-$N(R^{41})C(O)N(R^{41})_2$, -V_2-$C(O)R^{40}$, -V_2-$C(S)R^{40}$, -V_2-CO_2R^{40}, -V_2-$OC(O)R^{40}$, -V_2-$C(O)N(R^{41})_2$-, -V_2-$S(O)_2R^{42}$, -V_2-$SO_2N(R^{41})_2$, -V_2-$S(O)R^{42}$, -V_2-SO_3R^{42}, -O-V_2-Ar^2 y -S-V_2-$A_r{}^2$. Algunos sustituyentes específicos para los grupos alifático, arilo y heteroarilo representados por R^2 y R^3, y para el anillo heterocíclico no aromático representado por $N(R^2R^3)$ incluyen cada uno independientemente halógeno, alquilo, haloalquilo, -OR^{40}, -O(haloalquilo), -SR^{40}, -NO_2, -CN, -$N(R^{41})_2$, -$C(O)R^{40}$, -$C(S)R^{40}$, -$C(O)OR^{40}$, -$OC(O)R^{40}$, -$C(O)N(R^{41})_2$, Ar^2, V_2-Ar^2, -V_2-OR^{40}, -V_2-O(haloalquilo), -V_2-SR^{40}, -V_2-NO_2, -V_2-CN, -V_2-$N(R^{41})_2$, -V_2-$C(O)R^{40}$, -V_2-$C(S)R^{40}$, -V_2-CO_2R^{40}, -V_2-$OC(O)R^{40}$, -O-V_2-Ar^2 y -S-V_2-$A_r{}^2$. De manera alternativa, algunos sustituyentes específicos para los grupos alifático, arilo y heteroarilo representados por R^2 y R^3, y para el anillo heterocíclico no aromático representado por $N(R^2R^3)$ incluyen cada uno independientemente halógeno, alquilo C1-C10, haloalquilo C1-C10, -O(alquilo C1-C10), -O(fenilo), -O(haloalquilo C1-C10), -S(alquilo C1-C10), -S(fenilo), -S(haloalquilo C1-C10), -NO_2, -CN, -NH(alquilo C1-C10),-N(alquilo C1-C10)$_2$, -NH(haloalquilo C1-C10), -N(haloalquilo C1-C10)$_2$, -NH(fenilo), -N(fenilo)$_2$, -C(O)(alquilo C1-C10), -C(O)(haloalquilo C1-C10), -C(O)(fenilo), -C(S)(alquilo C1-C10), -C(S)(haloalquilo C1-C10), -C(S)(fenilo), -C(O)O(alquilo C1-C10), -C(O)O(haloalquilo C1-C10), -C(O)O(fenilo), fenilo, -V_2-fenilo, -V_2-O-fenilo, -V_2-O(alquilo C1-C10), -V_2-O(haloalquilo C1-C10), -V_2-S-fenilo, -V_2-S(alquilo C1-C10), -V_2-S(haloalquilo C1-C10), -V_2-NO_2, -V_2-CN, -V_2-NH(alquilo C1-C10), -V_2-N(alquilo C1-C10)$_2$, -V_2-NH(haloalquilo C1-C10), -V_2-N(haloalquilo C1-C10)$_2$, -V_2-NH(fenilo), -V_2-N(fenilo)$_2$, -V_2--C(O)(alquilo C1-C10), -V_2-C(O)(haloalquilo C1-C10), -V_2--C(O)(fenilo), -V_2-C(S)(alquilo C1-C10), -V_2-C(S)(haloalquilo C1-C10), -V_2-C(S)(fenilo), -V_2-C(O)O(alquilo C1-C10), -V_2-C(O)O(haloalquilo C1-C10), -V_2-C(O)O(fenilo), -V_2-OC(O)(alquilo C1-C10), -V_2-OC(O)(haloalquilo C1-C10), -V_2-OC(O)(fenilo), -O-V_2-fenilo y -S-V_2-fenilo. De manera alternativa, algunos sustituyentes específicos para los grupos alifático, arilo y heteroarilo representados por R^2 y R^3, y para el anillo heterocíclico no aromático representado por $N(R^2R^3)$ incluyen cada uno independientemente halógeno, alquilo C1-C5, haloalquilo C1-C5, hidroxi, alcoxi C1-C5, nitro, ciano, alcoxicarbonilo C1-C5, alquilcarbonilo C1-C5, haloalcoxi C1-C5, amino, alquilamino C1-C5 y dialquilamino C1-C5.

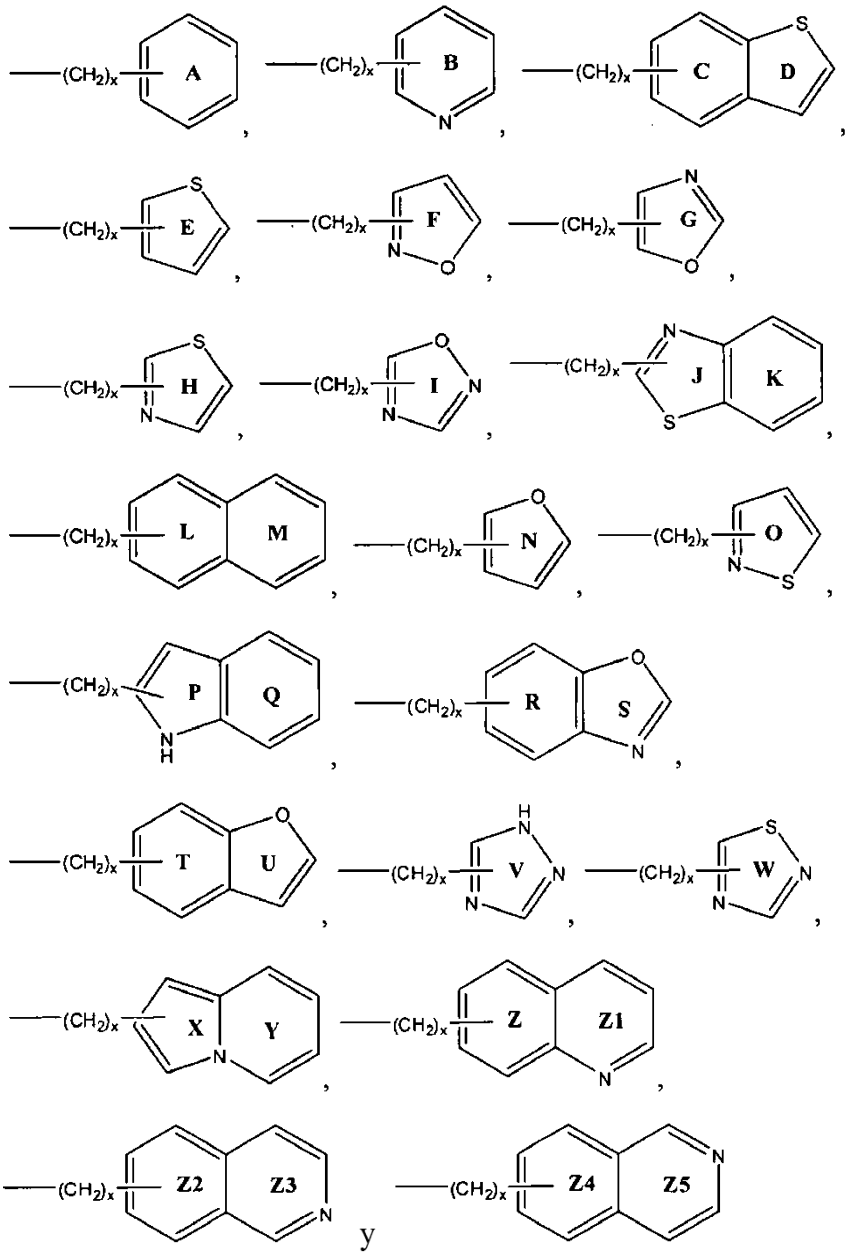
Cuando X es -$(CR^5R^6)_m$, R^4 es un grupo alifático sustituido o no sustituido, o un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, -CN, -NCS, -NO_2 o un halógeno, o alternativamente cuando X es distinto de -$(CR^5R^6)_m$, R^4 es un grupo alifático sustituido o no sustituido, o un grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido. De manera específica, R^4 es un grupo alifático sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido.

En un aspecto específico de la descripción, R^4 es un grupo alifático opcionalmente sustituido, tal como un grupo alquilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de la presente realización específica, el grupo alifático opcionalmente sustituido, incluido el grupo alquilo opcionalmente sustituido, es acíclico. En un aspecto más específico de la descripción, R^4 es un grupo alquilo. En otro aspecto más específico de la descripción, R^4 es un grupo alquilo C6-C18, tal como un grupo alquilo C6, C7, C8, C9 o C10. En un aspecto de esta realización más específica, el grupo alquilo, incluido el grupo alquilo C6, C7, C8, C9 o C10, es acíclico.

En otro aspecto específico de la descripción, R^4 es un arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo alquilo opcionalmente sustituido.

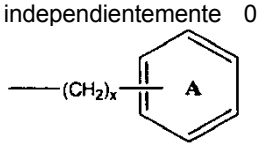
En aún otro aspecto específico de la descripción, R^4 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un grupo alquilo opcionalmente sustituido, tal como un grupo alquilo C1-C10. Según la presente invención, R4 es un grupo alquilo C6-C8.

En aún otro aspecto específico de la descripción, R^4 es un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo arilalquilo inferior o un grupo heteroarilalquilo inferior o, alternativamente, R^4 es un arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. En un aspecto más específico de la descripción, los grupos arilo, heteroarilo, arilalquilo inferior y heteroarilo inferior representados por R^4 se seleccionan del grupo que consiste en:

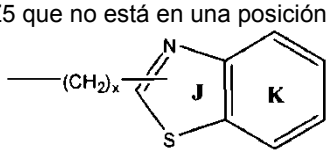


y

en donde cada uno de los anillos A-Z5 está opcional e independientemente sustituido; y cada x es independientemente 0 o 1, específicamente x es 0. Incluso más preferiblemente, R^4 es un grupo



opcionalmente sustituido. De manera alternativa, R^4 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido. Alternativamente, R^4 es un grupo arilo o un grupo heteroarilo, cada uno independientemente sustituido opcionalmente con Ar^3, tal como un grupo fenilo opcionalmente sustituido con Ar^3. Se señala que, según se mostró anteriormente, los anillos A-Z5 se pueden acoplar a la variable «X» de la fórmula estructural (I) a través de $-(CH_2)_x-$ en cualquier carbono del anillo de los anillos A-Z5 que no está en una posición en la que forma un puente entre dos grupos arilo. Por ejemplo, R^4 representado por



significa que R^4 está acoplado a la variable «X» a través del anillo J o el anillo K.

Los sustituyentes adecuados para cada uno de los grupos alifático, arilo y heteroarilo representados por R^4, incluido el grupo alquilo, el arilalquilo, el grupo heteroarilalquilo y los anillos A-Z5, incluyen halógeno, alquilo, haloalquilo, Ar^3,

Ar^3-Ar^3, -OR^{50}, -O(haloalquilo), -SR^{50}, -NO_2, -CN, -NCS, -$N(R^{51})_2$, -$NR^{51}C(O)R^{50}$, -$NR^{51}C(O)OR^{52}$, -$N(R^{51})C(O)N(R^{51})_2$, -$C(O)R^{50}$, -$C(S)R^{50}$, -$C(O)OR^{50}$, -$OC(O)R^{50}$, -$C(O)N(R^{51})_2$, -$S(O)_2R^{52}$, -$SO_2N(R^{51})_2$, -$S(O)R^{52}$, -SO_3R^{52}, -$NR^{51}SO_2N(R^{51})_2$, -$NR^{51}SO_2R^{52}$, -V_4-Ar^3, -V-OR^{50}, -V_4-O(haloalquilo), -V_4-SR^{50}, -V_4-NO_2, -V_4-CN, -V_4-$N(R^{51})_2$, -V_4-$NR^{51}C(O)R^{50}$, -V_4-$NR^{51}CO_2R^{52}$, -V_4-$N(R^{51})C(O)N(R^{51})_2$, -V_4-$C(O)R^{50}$, -V_4-$C(S)R^{50}$, -V_4-CO_2R^{50}, -V_4-$OC(O)R^{50}$, -V_4-$C(O)N(R^{51})_2$-, -V_4-$S(O)_2R^{52}$, -V_4-$SO_2N(R^{51})_2$, -V_4-$S(O)R^{52}$, -V_4-SO_3R^{52}, -V_4-$NR^{51}SO_2N(R^{51})_2$, -V_4-$NR^{51}SO_2R^{52}$, -O-V_4-Ar^3, -O-V_5-$N(R^{51})_2$, -S-V_4-Ar^3, -S-V_5-$N(R^{51})_2$, -$N(R^{51})$-V_4-Ar^3, -$N(R^{51})$-V_5-$N(R^{51})_2$, -$NR^{51}C(O)$-V_4-$N(R^{51})_2$, -$NR^{51}C(O)$-V_4-Ar^3, -$C(O)$-V_4-$N(R^{51})_2$, -$C(O)$-V_4-Ar^3, -$C(S)$-V_4-$N(R^{51})_2$, -$C(S)$-V_4-Ar^3, -$C(O)O$-V_5-$N(R^{51})_2$, -$C(O)O$-V_4-Ar^3, -O-$C(O)$-V_5-$N(R^{51})_2$, -O-$C(O)$-V_4-Ar^3, -$C(O)N(R^{51})$-V_5-$N(R^{51})_2$, -$C(O)N(R^{51})$-V_4-Ar^3, -$S(O)_2$-V_4-$N(R^{51})_2$, -$S(O)_2$-V_4-Ar^3, -$SO_2N(R^{51})$-V_5-$N(R^{51})_2$, -$SO_2N(R^{51})$-V_4-Ar^3, -$S(O)$-V_4-$N(R^{51})_2$, -$S(O)$-V_4-Ar^3, -$S(O)_2$-O-V_5-$N(R^{51})_2$, -$S(O)_2$-O-V_4-Ar^3, -$NR^{51}SO_2$-V_4-$N(R^{51})_2$, -$NR^{51}SO_2$-V_4-Ar^3, -O-$[CH_2]_{p'}$-O-, -S-$[CH_2]_{p'}$-S- y -$[CH_2]_{q'}$-. Algunos sustituyentes específicos para cada uno del grupo alifático, los grupos arilo y heteroarilo representados por R^4, incluido el grupo alquilo, el grupo arilalquilo, el grupo heteroarilalquilo y los anillos A-Z5, incluyen halógeno, alquilo C1-C10, haloalquilo C1-C10, Ar^3, Ar^3-Ar^3, -OR^{50}, -O(haloalquilo), -SR^{50}, -NO_2, -CN, -$N(R^{51})_2$, -$NR^{51}C(O)R^{50}$, -$C(O)R^{50}$, -$C(O)OR^{50}$, -$OC(O)R^{50}$, -$C(O)N(R^{51})_2$, -V_4-Ar^3, -V-OR^{50}, -V_4-O(haloalquilo), -V_4-SR^{50}, -V_4-NO_2, -V_4-CN, -V_4-$N(R^{51})_2$, -V_4-$NR^{51}C(O)R^{50}$, -V_4-$C(O)R^{50}$, -V_4-CO_2R^{50}, -V_4-$OC(O)R^{50}$, -V_4-$C(O)N(R^{51})_2$-, -O-V_4-Ar^3, -O-V_5-$N(R^{51})_2$, -S-V_4-Ar^3, -S-V_5-$N(R^{51})_2$, -$N(R^{51})$-V_4-Ar^3, -$N(R^{51})$-V_5-$N(R^{51})_2$, -$NR^{51}C(O)$-V_4-$N(R^{51})_2$, -$NR^{51}C(O)$-V_4-Ar^3, -$C(O)$-V_4-$N(R^{51})_2$, -$C(O)$-V_4-Ar^3, -$C(O)O$-V_5-$N(R^{51})_2$, -$C(O)O$-V_4-Ar^3, -O-$C(O)$-V_5-$N(R^{51})_2$, -O-$C(O)$-V_4-Ar^3, -$C(O)N(R^{51})$-V_5-$N(R^{51})_2$, -$C(O)N(R^{51})$-V_4-Ar^3, -O-$[CH_2]_{p'}$-O- y -$[CH_2]_{q'}$-. De manera alternativa, algunos sustituyentes específicos para cada uno del grupo alifático, los grupos arilo y heteroarilo representados por R^4, incluidos el grupo alquilo, el grupo arilalquilo, el grupo heteroarilalquilo y los anillos A-Z5, incluyen halógeno, ciano, nitro, alquilo C1-C10, haloalquilo C1-C10, amino, alquilamino C1-C10, dialquilamino C1-C10, -OR^{50}, -Ar^3, -V_4-Ar^3, -V-OR^{50}, -O(haloalquilo C1-C10), -V_4-O(haloalquilo C1-C10), -O-V_4-Ar^3, -O-$[CH_2]_p$-O- y -$[CH_2]_q$-. De manera alternativa, algunos sustituyentes específicos para cada uno del grupo alifático, los grupos arilo y heteroarilo representados por R^4, incluidos el grupo alquilo, el grupo arilalquilo, el grupo heteroarilalquilo y los anillos A-Z5, incluyen halógeno, ciano, nitro, alquilo C1-C10, haloalquilo C1-C10, amino, alquilamino C1-C10, dialquilamino C1-C10, arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, hidroxi, alcoxi C1-10, -O-$[CH_2]_p$-O- y -$[CH_2]_q$-. De manera alternativa, algunos sustituyentes específicos para cada uno del grupo alifático, los grupos arilo y heteroarilo representados por R^4, incluidos el grupo alquilo, el grupo arilalquilo, el grupo heteroarilalquilo y los anillos A-Z5, incluyen halógeno, ciano, nitro Ar^3, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, hidroxi y haloalcoxi C1-6. De manera alternativa, algunos sustituyentes específicos para cada uno del grupo alifático, los grupos arilo y heteroarilo representados por R^4, incluidos el grupo alquilo, el grupo arilalquilo, el grupo heteroarilalquilo y los anillos A-Z5, incluyen -OH, -OCH_3, -OC_2H_5 y -O-$[CH_2]_{p'}$-O-. De manera específica, cuando R^4 es un anillo A fenilo opcionalmente sustituido, al menos uno de los sustituyentes opcionales del anillo A está en la posición para.

R^5 y R^6 son cada uno independientemente -H, -OH, -SH, un halógeno, un grupo alcoxi inferior sustituido o no sustituido, un grupo alquiltio inferior sustituido o no sustituido o un grupo alifático inferior sustituido o no sustituido. De manera específica, R^5 y R^6 son cada uno independientemente -H; -OH; un halógeno; o un grupo alcoxi inferior o alquilo inferior. Más específicamente, R^5 y R^6 son cada uno independientemente -H, -OH o un halógeno. Incluso más específicamente, R^5 y R^6 son cada uno independientemente -H.

Cada uno de R^7 y R^8 es independientemente -H, un grupo alifático sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido. De manera alternativa, R^7 y R^4 tomados junto con el átomo de nitrógeno de -NR^7R^4 forman un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones específicas, cada uno de R^7 y R^8 es independientemente -H, un grupo alifático opcionalmente sustituido o un grupo fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones específicas, cada uno de R^7 y R^8 es independientemente -H, un grupo alquilo opcionalmente sustituido o un grupo fenilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones específicas, cada uno de R^7 y R^8 es independientemente -H o un grupo alquilo C1-C6, fenilo o bencilo. Los ejemplos de sustituyentes adecuados, incluidos los ejemplos específicos, para los grupos alifático, arilo y heteroarilo representados por cada uno de R^7 y R^8 son independientemente según se describieron anteriormente para la variable R^4. Los ejemplos de sustituyentes adecuados para el grupo heterocíclico no aromático representado por -NR^7R^4 incluyen halógeno, =O, =S, =N(alquilo C1-C6), alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, hidroxi, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, (alcoxi C1-C6)carbonilo, (alquilo C1-C6)carbonilo, haloalcoxi C1-C6, amino, (alquilo C1-C6)amino y (dialquilo C1-C6)amino. Algunos sustituyentes específicos para el grupo heterocíclico no aromático representado por -NR^7R^4 incluyen halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, hidroxi, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, (alcoxi C1-C6)carbonilo, (alquilo C1-C6)carbonilo, haloalcoxi C1-C6, amino, (alquilo C1-C6)amino y (dialquilo C1-C6)amino.

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15. Específicamente, n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. De manera alternativa, n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. De manera alternativa, n es 5, 6, 7, 8, 9 o 10. De manera alternativa, n es 1, 2, 3 o 4. De manera alternativa, n es 2, 3, 4 o 5.

m es 1, 2, 3, 4 o 5, específicamente 1, 2, 3 o 4.

Cada p es independientemente 1, 2, 3 o 4, específicamente 1 o 2.

Cada q es independientemente 3, 4, 5 o 6, específicamente 3 o 4.

Cada p' es independientemente 1, 2, 3 o 4, específicamente 1 o 2.

Cada q' es independientemente 3, 4, 5 o 6, específicamente 3 o 4.

Cada V_o es independientemente un grupo alquileno C1-C10, específicamente un grupo alquileno C1-C4.

Cada V_1 es independientemente un grupo alquileno C2-C10, específicamente un grupo alquileno C2-C4.

Cada V_2 es independientemente un grupo alquileno C1-C4.

Cada V_4 es independientemente un grupo alquileno C1-C10, específicamente un grupo alquileno C1-C4.

Cada V_5 es independientemente un grupo alquileno C2-C10, específicamente un grupo alquileno C2-C4.

Cada Ar^1 es un grupo arilo o un grupo heteroarilo, cada uno independientemente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi y haloalquilo. De manera específica, cada Ar^1 es un grupo arilo o un grupo heteroarilo, cada uno independientemente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, amino, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi C1-C6, alcoxicarbonilo C1-C6, alquilcarbonilo C1-C6 y haloalquilo C1-C6. De manera más específica, cada Ar^1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, amino, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi C1-C6, alcoxicarbonilo C1-C6, alquilcarbonilo C1-C6 y haloalquilo C1-C6.

Cada Ar^2 es un grupo arilo o un grupo heteroarilo, tal como un grupo fenilo, cada uno independientemente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, hidroxi, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, alcoxicarbonilo C1-C6, alquilcarbonilo C1-C6, haloacoxi C1-C6, amino, alquilamino C1-C6 y dialquilamino C1-C6.

Cada Ar^3 es independientemente un grupo arilo o un grupo heteroarilo, cada uno independientemente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi y haloalquilo. De manera específica, cada Ar^3 es independientemente un grupo arilo o un grupo heteroarilo, cada uno independientemente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C10, haloalquilo C1-C10, hidroxi, alcoxi C1-C10, nitro, ciano, alcoxicarbonilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, haloalcoxi C1-C10, amino, alquilamino C1-C10 y dialquilamino C1-C10. Incluso de manera más específica, cada Ar^3 es independientemente un grupo arilo o un grupo heteroarilo, cada uno independientemente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, hidroxi, alcoxi C1-C4, nitro, ciano, alcoxicarbonilo C1-C4, alquilcarbonilo C1-C4, haloalcoxi C1-C4, amino, alquilamino C1-C4 y dialquilamino C1-C4.

Cada R^{30} es independientemente i) hidrógeno; ii) un grupo arilo o un grupo heteroarilo, cada uno independientemente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo y haloalquilo; o iii) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi, alcoxicarbonilo y alquilcarbonilo. De manera específica, cada R^{30} es independientemente i) hidrógeno; ii) un grupo arilo o un grupo heteroarilo, cada uno independientemente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, amino, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi C1-C6, alcoxicarbonilo C1-C6, alquilcarbonilo C1-C6 y haloalquilo C1-C6; o iii) un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C1, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi C1-C6, alcoxicarbonilo C1-C6 y alquilcarbonilo C1-C6. De manera más específica, cada R^{30} es independientemente i) hidrógeno; ii) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, amino, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi C1-C6, alcoxicarbonilo C1-C6, alquilcarbonilo C1-C6 y haloalquilo C1-C6; o iii) un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C1, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi C1-C6, alcoxicarbonilo C1-C6 y alquilcarbonilo C1-C6.

Cada R^{31} es independientemente R^{30}, $-CO_2R^{30}$, $-SO_2R^{30}$ o $-C(O)R^{30}$; o $-N(R^{31})_2$ tomados juntos es un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido. En una realización específica, cada R^{31} es independientemente R^{30} o $-N(R^{31})_2$ es un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido. Los sustituyentes adecuados para el grupo heterocíclico no aromático representado por $-N(R^{31})_2$ incluyen halógeno, =O, =S, =N(alquilo C1-C6), alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, hidroxi, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, (alcoxi C1-C6)carbonilo, (alquilo C1-C6)carbonilo, haloalcoxi C1-C6, amino, (alquilo C1-C6)amino y (dialquilo C1-C6)amino. Algunos sustituyentes específicos para el grupo heterocíclico no aromático representado por $-N(R^{31})_2$ incluyen halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, hidroxi, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, (alcoxi C1-C6)carbonilo, (alquilo C1-C6)carbonilo, haloalcoxi C1-C6, amino, (alquilo C1-C6)amino y (dialquilo C1-C6)amino.

Cada R^{32} es independientemente i) un grupo arilo o un grupo heteroarilo, cada uno independientemente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo y haloalquilo; o ii) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi, alcoxicarbonilo y alquilcarbonilo. De manera específica, cada R^{32} es independientemente i) un grupo arilo o un grupo heteroarilo, cada uno independientemente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, amino, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi C1-C6, alcoxicarbonilo C1-C6, alquilcarbonilo C1-C6 y haloalquilo C1-C6; o ii) un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C1, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi C1-C6, alcoxicarbonilo C1-C6 y alquilcarbonilo C1-C6. De manera más específica, cada R^{32} es independientemente i) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, amino, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi C1-C6 y haloalquilo C1-C6; o ii) un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C1, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi C1-C6, alcoxicarbonilo C1-C6 y alquilcarbonilo C1-C6.

Cada R^{40} es independientemente i) hidrógeno; ii) un grupo arilo o un grupo heteroarilo, tal como un grupo fenilo, cada uno independientemente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, hidroxi, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, alcoxicarbonilo C1-C6, alquilcarbonilo C1-C6, haloalcoxi C1-C6, amino, alquilamino C1-C6 y dialquilamino C1-C6; o iii) un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, alcoxicarbonilo C1-C6, alquilcarbonilo C1-C6, haloalcoxi C1-C6, amino, alquilamino C1-C6 y dialquilamino C1-C6.

Cada R^{41} es independientemente R^{40}, $-CO_2R^{40}$, $-SO_2R^{40}$ o $-C(O)R^{40}$; o $-N(R^{41})_2$ tomados juntos es un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido. En una realización específica, cada R^{41} es independientemente R^{40} o $-N(R^{41})_2$ es un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido. Los sustituyentes adecuados de ejemplo, incluidos sustituyentes de ejemplo específicos, para el grupo heterocíclico no aromático representado por $-N(R^{41})_2$ son según se describieron anteriormente para el grupo heterocíclico no aromático representado por $-N(R^{31})_2$.

Cada R^{42} es independientemente i) un grupo arilo o un grupo heteroarilo, tal como un grupo fenilo, cada uno independientemente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, hidroxi, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, alcoxicarbonilo C1-C6, alquilcarbonilo C1-C6, haloalcoxi C1-C6, amino, alquilamino C1-C6 y dialquilamino C1-C6; o ii) un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, alcoxicarbonilo C1-C6, alquilcarbonilo C1-C6, haloalcoxi C1-C6, amino, alquilamino C1-C6 y dialquilamino C1-C6.

Cada R^{50} es independientemente i) hidrógeno; ii) un grupo arilo o un grupo heteroarilo, tal como un grupo fenilo, cada uno independientemente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo y haloalquilo; o iii) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo y haloalquilo. De manera específica, cada R^{50} es independientemente i) hidrógeno; ii) un grupo arilo o un grupo heteroarilo, tal como un grupo fenilo, cada uno independientemente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, hidroxi, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, alcoxicarbonilo C1-C6, alquilcarbonilo C1-C6, haloalcoxi C1-C6, amino, alquilamino C1-C6 y dialquilamino C1-C6; o iii) un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, alcoxicarbonilo C1-C6, alquilcarbonilo C1-C6, haloalcoxi C1-C6, amino, alquilamino C1-C6 y dialquilamino C1-C6.

Cada R^{51} es independientemente R^{50}, $-CO_2R^{50}$, $-SO_2R^{50}$ o $-C(O)R^{50}$; o $-N(R^{51})_2$ tomados juntos es un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido. En una realización específica, cada R^{51} es independientemente R^{50} o $-N(R^{51})_2$ es un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido. Los sustituyentes adecuados de ejemplo, incluidos sustituyentes de ejemplo específicos, para el grupo heterocíclico no aromático representado por $-N(R^{51})_2$ son según se describieron anteriormente para el grupo heterocíclico no aromático representado por $-N(R^{31})_2$.

Cada R^{52} es independientemente i) un grupo arilo o un grupo heteroarilo, tal como un grupo fenilo, cada uno independientemente está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo y haloalquilo; o ii) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo y haloalquilo. De manera específica, cada R^{52} es independientemente i) un grupo arilo o un grupo heteroarilo, tal como un grupo fenilo, cada uno independientemente

está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, hidroxi, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, alcoxicarbonilo C1-C6, alquilcarbonilo C1-C6, haloalcoxi C1-C6, amino, alquilamino C1-C6 y dialquilamino C1-C6; o ii) un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, alcoxicarbonilo C1-C6, alquilcarbonilo C1-C6, haloalcoxi C1-C6, amino, alquilamino C1-C6 y dialquilamino C1-C6.

R y R' son cada uno independientemente i) -H; ii) un grupo alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NCS, $-NO_2$, $-NH_2$, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, arilo y heteroarilo; o iii) un grupo arilo o uno heteroarilo, cada uno independientemente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NCS, $-NO_2$, $-NH_2$, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, grupo alifático C1-C6 y grupo haloalifático C1-C6. De manera alternativa, R y R' tomados junto con el átomo de nitrógeno de NRR' forman un anillo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno; -OH; -CN; -NCS; $-NO_2$; $-NH_2$; alcoxi C1-C6; haloalcoxi C1-C6; grupo alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NCS, $-NO_2$, $-NH_2$, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, arilo y heteroarilo; y un grupo arilo o un heteroarilo, cada uno independientemente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NCS, $-NO_2$, $-NH_2$, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, grupo alifático C1-C6 y grupo haloalifático C1-C6. En una realización específica, R y R' son cada uno independientemente i) -H; ii) un grupo alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NCS, $-NO_2$, $-NH_2$, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, arilo y heteroarilo; o iii) un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NCS, $-NO_2$, $-NH_2$, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, grupo alifático C1-C6 y grupo haloalifático C1-C6. De manera alternativa, R y R' tomados junto con el átomo de nitrógeno de NRR' forman un anillo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno; -OH; -CN; -NCS; $-NO_2$; $-NH_2$; alcoxi C1-C6; haloalcoxi C1-C6; grupo alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NCS, $-NO_2$, $-NH_2$, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, arilo y heteroarilo; y un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NCS, $-NO_2$, $-NH_2$, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, grupo alifático C1-C6 y grupo haloalifático C1-C6. En otra realización específica, R y R' son cada uno independientemente -H; un grupo alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, fenilo, hidroxi, alcoxi C1-C4, haloalcoxi C1-C4 y bencilo; fenilo; o bencilo. Los ejemplos específicos de cada uno de R y R' incluyen -H, alquilo C1-C4, fenilo y bencilo.

Un segundo conjunto de valores para las variables en la fórmula estructural (I) se proporciona en los siguientes párrafos:

Y es -H, -C(O)R, -C(O)OR o -C(O)NRR', preferiblemente -H.

R^1 es un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de sustituyentes adecuados, incluidos sustituyentes específicos, para los grupos arilo y heteroarilo representados por R^1 son según se describieron en el primer conjunto de valores para las variables de la fórmula estructural (I).

R^2 y R^3 tomados junto con el átomo de nitrógeno de $N(R^2R^3)$ forman un anillo heterocíclico no aromático, de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido. Los ejemplos de sustituyentes adecuados, incluidos sustituyentes específicos, para el anillo heterocíclico no aromático representado por $-NR^2R^3$ son según se describieron en el primer conjunto de valores para las variables de la fórmula estructural (I).

Los valores y los valores preferidos para el resto de las variables de la fórmula estructural (I) son cada uno independientemente según se describieron anteriormente para el primer conjunto de valores.

Un tercer conjunto de valores para las variables en la fórmula estructural (I) se proporciona en los siguientes párrafos:

Y es -H, -C(O)R, -C(O)OR o -C(O)NRR', preferiblemente -H.

R^1 es un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de sustituyentes adecuados, incluidos sustituyentes específicos, para los grupos arilo y heteroarilo representados por R^1 son según se describieron en el primer conjunto de valores para las variables de la fórmula estructural (I).

R^2 y R^3 tomados junto con el átomo de nitrógeno de $N(R^2R^3)$ forman un anillo heterocíclico no aromático, de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido. Los ejemplos de sustituyentes adecuados, incluidos sustituyentes específicos, para el anillo heterocíclico no aromático representado por $-NR^2R^3$ son según se describieron en el primer conjunto de valores para las variables de la fórmula estructural (I).

R^5 y R^6 son cada uno independientemente -H, -OH. un halógeno, o un grupo alcoxi inferior o un grupo alquilo inferior.

Los valores y los valores preferidos del resto de las variables de la fórmula estructural (I) son cada uno independientemente según se describieron anteriormente para el primer conjunto de valores.

Un cuarto conjunto de valores para las variables en la fórmula estructural (I) se proporciona en los siguientes párrafos:

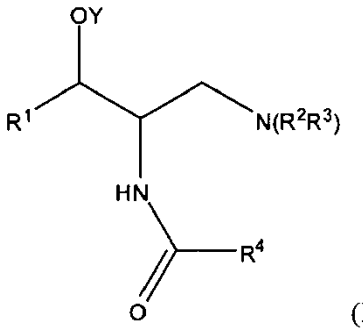
Cada uno de Y, R^1, R^2, R^3, R^5 y R^6 es independientemente según se describió anteriormente para el tercer conjunto de valores.

X es $-(CR^5R^6)_n-Q-$; Q es -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)O-, -C(S)O-, -C(S)S-, $-C(O)NR^8-$, $-NR^8-$, $-NR^8C(O)-$, $-NR^8C(O)NR^8-$, -OC(O)-, $-SO_3-$, -SO-, $-S(O)_2-$, $-SO_2NR^8-$ o $-NR^8SO_2-$; y R^4 es -H, un grupo alifático sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido. De manera alternativa, X es -O-, -S- o $-NR^7-$; y R^4 es un grupo alifático sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido. De manera alternativa, X es $-(CR^5R^6)_m$; y R^4 es un grupo alquilo sustituido o no sustituido, o un grupo alquenilo cíclico sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, -CN, -NCS, $-NO_2$ o un halógeno. De manera alternativa, X es un enlace covalente; y R^4 es un grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido.

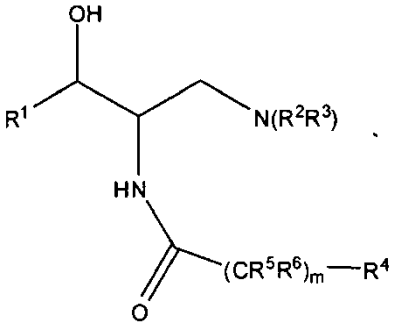
n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

Los valores y los valores preferidos del resto de las variables de la fórmula estructural (I) son cada uno independientemente según se describieron anteriormente para el primer conjunto de valores.

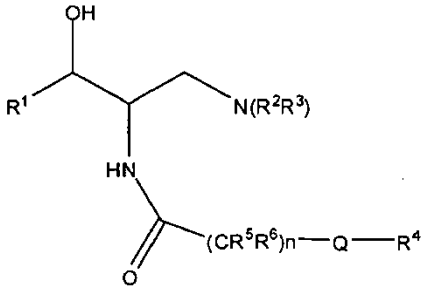
En un segundo aspecto de la descripción, el derivado de ceramida se representa mediante la fórmula estructural (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) o (XIV):



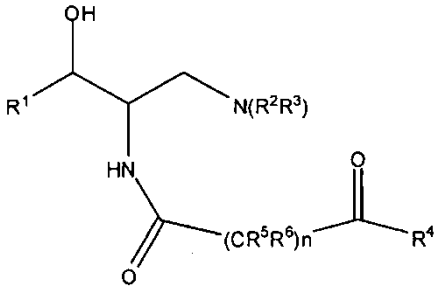
(II),



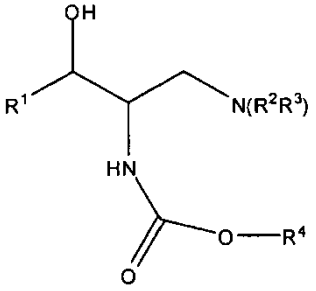
(III),



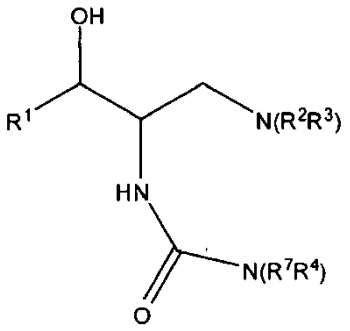
(IV),



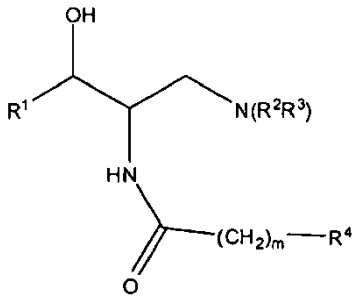
(V),



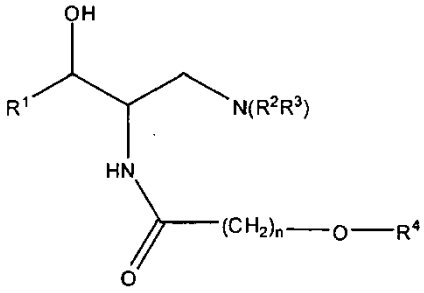
(VI),



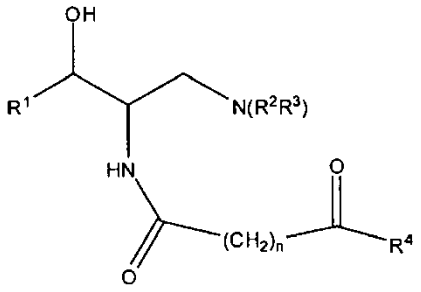
(VII),



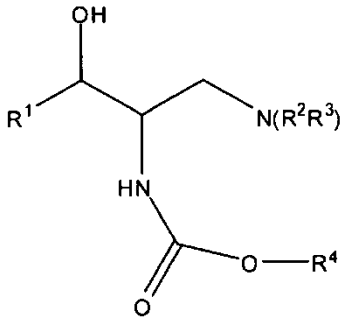
(VIII)



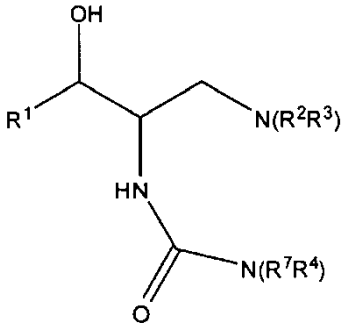
(IX),



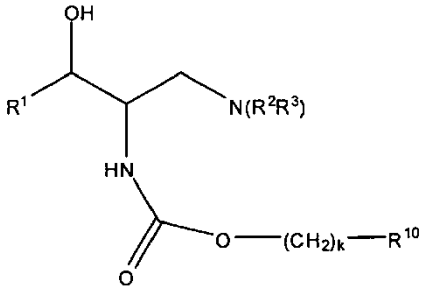
(X),



(XI),

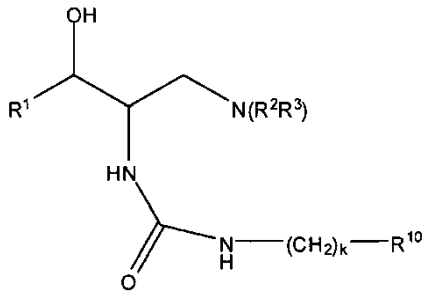


(XII),



(XIII)

y



(XIV),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Un primer conjunto de valores para las variables en las fórmulas estructurales (II) - (XIV) se proporcionan en los siguientes párrafos:

Y en la fórmula estructural (II) es -H, -C(O)R, -C(O)OR o -C(O)NRR', preferiblemente -H.

R^1 es un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de sustituyentes adecuados, incluidos sustituyentes específicos, para los grupos arilo y heteroarilo representados por R^1 son según se describieron en el primer conjunto de valores para las variables de la fórmula estructural (I).

R^2 y R^3 tomados junto con el átomo de nitrógeno de $N(R^2R^3)$ forman un anillo heterocíclico no aromático, de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido. Los ejemplos de sustituyentes adecuados, incluidos sustituyentes específicos, para el anillo heterocíclico no aromático representado por $-NR^2R^3$ son según se describieron en el primer conjunto de valores para las variables de la fórmula estructural (I).

Para la fórmula estructural (II), en una realización específica, R^4 es un grupo alifático opcionalmente sustituido. En otra realización específica, R^4 es un grupo alifático opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, -CN, -NCS, $-NO_2$ o un halógeno. En un aspecto adicional de esta otra realización específica, R^4 es un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de sustituyentes adecuados, incluidos sustituyentes específicos, para los grupos alifático, arilo y heteroarilo representados por R^4 son según se describieron en el primer conjunto de valores para las variables de la fórmula estructural (I).

Cada R^4 en las fórmulas estructurales (IV), (V), (VI), (VII), (X), (XI) y (XII) es independientemente un grupo alifático opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. De manera específica, para las fórmulas estructurales (VI) y (VII), cada R^4 es independientemente un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo arilalquilo inferior opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de sustituyentes adecuados, incluidos sustituyentes específicos, para los grupos alifático, arilo y heteroarilo representados por R^4 son según se describieron en el primer conjunto de valores para las variables de la fórmula estructural (I).

Cada uno de R^5 y R^6 en las fórmulas estructurales (III), (IV) y (V) son cada uno independientemente -H, -OH, un halógeno, un grupo alcoxi C1-C6 o un grupo alquilo C1-C6.

Cada R^4 en las fórmulas estructurales (III) y (VIII) es independientemente un grupo alquilo cíclico opcionalmente sustituido (p. ej., C3-C8), un grupo alquenilo cíclico opcionalmente sustituido (p. ej., C3-C8), un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, -CN, -NCS, $-NO_2$ o un halógeno. De manera específica, R^4 es un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de sustituyentes adecuados, incluidos sustituyentes específicos, para los grupos alquilo, alquenilo, arilo y heteroarilo representados por R^4 son según se describieron en el primer conjunto de valores para las variables de la fórmula estructural (I).

Cada R^7 en las fórmulas estructurales (VII) y (XII) es independientemente -H o alquilo C1-C6.

Para la fórmula estructural (IV), los valores y valores preferidos de cada uno de Q y R^8 son independientemente según se describieron anteriormente en el primer conjunto de valores para la fórmula estructural (I). En una realización específica de la fórmula estructural (IV), Q es -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)O-, -C(S)O-, -C(S)S-, $-NR^8(CO)-$, $-C(O)NR^8-$ o -OC(O)-; y R^8 es opcionalmente -H, un grupo alifático opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. En otra realización específica de la fórmula estructural (IV), Q es -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)O-, -C(S)O-, -C(S)S-, $-NR^8(CO)-$, $-C(O)NR^8-$ o -OC(O)-; y R^8 es opcionalmente -H, un grupo alifático opcionalmente sustituido o un grupo fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización específica de la fórmula estructural (IV), Q es -O- , -S-, -C(O)-, -C(S)-, $-NR^8(CO)-$ o $-C(O)NR^8-$; y R^8 es opcionalmente -H, un grupo alifático opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. En otra realización específica de la fórmula estructural (IV), Q es -O- , -S-, -C(O)-, -C(S)-, $-NR^8(CO)-$ o $-C(O)NR^8-$; y R^8 es opcionalmente -H, un grupo alifático opcionalmente sustituido o un grupo fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización específica de la fórmula estructural (IV), Q es -O- , -S-, -C(O)-, -C(S)-, $-NR^8(CO)-$ o $-C(O)NR^8-$; y R^8 es opcionalmente -H, un grupo alifático opcionalmente sustituido o un grupo fenilo opcionalmente sustituido; y R^8 es -H o un grupo alquilo C1-C6, fenilo o bencilo. Los ejemplos de

sustituyentes adecuados, incluidos sustituyentes específicos, para los grupos alquilo, alquenilo, arilo y heteroarilo representados por R^8 son según se describieron en el primer conjunto de valores para las variables de la fórmula estructural (I).

Cada R^{10} en las fórmulas estructurales (XIII) y (XIV) es independientemente i) hidrógeno; ii) un grupo arilo o un grupo heteroarilo, cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi y haloalquilo; o iii) un grupo alquilo C1-C6 cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C1-C10, haloalquilo C1-C10, amino, alquilamino C1-C10, dialquilamino C1-C10, arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, hidroxi, alcoxi C1-10, $-O-[CH_2]_p-O-$ o $-[CH_2]_q-$.

Cada k en las fórmulas estructurales (XIII) y (XIV) es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

Cada n en las fórmulas estructurales (IV) y (V) es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

Los valores y los valores preferidos del resto de las variables de las fórmulas estructurales (II)-(XIV) son cada uno independientemente según se describieron anteriormente en el primer conjunto de valores para la fórmula estructural (I).

Un segundo conjunto de valores para las variables en las fórmulas estructurales (II) - (XIV) se proporcionan en los siguientes párrafos:

Cada uno de Y, Q, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 y R^{10} es independientemente según se describió anteriormente para el primer conjunto de valores para las variables de las fórmulas estructurales (II) - (XIV).

R^1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-N(R^{31})_2$, Ar^1, $-V_o-OR^{30}$, $-V_o-N(R^{31})_2$, $-V_o-Ar^1$, $-O-V_o-Ar^1$, $-O-V_1-N(R^{31})_2$, $-S-V_o-Ar^1$, $-S-V_1-N(R^{31})_2$, $-N(R^{31})-V_o-Ar^1$, $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$, $-O-[CH_2]_p-O-$,$-S-[CH_2]_p-S-$ o $-[CH_2]_q-$. De manera específica, R^1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi, -OH, alcoxi, $-O-[CH_2]_p-O-$ y $-[CH_2]_q-$. De manera específica, el «alquilo» al que se hace referencia en los grupos alquilo, alcoxi, haloalquilo, alquilamino y dialquilamino de los sustituyentes de ejemplo es independientemente alquilo C1-C6.

Ar^1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, amino, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi C1-C6, alcoxicarbonilo C1-C6, alquilcarbonilo C1-C6 y haloalquilo C1-C6. Preferiblemente, Ar^1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, amino, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi C1-C6, alcoxicarbonilo C1-C6, alquilcarbonilo C1-C6 y haloalquilo C1-C6.

Cada R^{30} es independientemente i) hidrógeno; ii) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, amino, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi C1-C6, alcoxicarbonilo C1-C6, alquilcarbonilo C1-C6 y haloalquilo C1-C6; o iii) un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi C1-C6, alcoxicarbonilo C1-C6, alquilcarbonilo C1-C6 y haloalquilo C1-C6.

Cada R^{31} es independientemente R^{30}, o $-N(R^{31})_2$ es un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido. Los ejemplos de sustituyentes adecuados, incluidos sustituyentes específicos, para el anillo heterocíclico no aromático representado por $-NR^2R^3$ son según se describieron en el primer conjunto de valores para las variables de la fórmula estructural (I).

Los valores y los valores preferidos del resto de las variables de las fórmulas estructurales (II)-(XIV) son cada uno independientemente según se describieron anteriormente en el primer conjunto de valores para la fórmula estructural (I).

Un tercer conjunto de valores para las variables en las fórmulas estructurales (II)-(XIV) se proporciona en los siguientes párrafos:

Cada uno de Y, Q, R^1, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{10}, R^{30}, R^{31} y Ar^1 es independientemente según se describió anteriormente para el segundo conjunto de valores para las variables de las fórmulas estructurales (II) - (XIV).

Cada $-N(R^2R^3)$ es un grupo pirrolidinilo, azetidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C5, haloalquilo C1-C5, hidroxilo, alcoxi C1-C5, nitro, ciano, alcoxicarbonilo, C1-C5, alquilcarbonilo C1-C5 o haloalcoxi C1-C5, amino, alquilamino C1-C5 y dialquilamino C1-C5.

Los valores y los valores preferidos del resto de las variables de las fórmulas estructurales (II)-(XIV) son cada uno independientemente según se describieron anteriormente en el primer conjunto de valores para la fórmula estructural (I).

Un cuarto conjunto de valores para las variables en las fórmulas estructurales (II)-(XIV) se proporciona en los siguientes párrafos:

Cada uno de Y, Q, R^1, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{10}, R^{30}, R^{31} y Ar^1 es independientemente según se describió anteriormente para el tercer conjunto de valores para los valores de las variables de las fórmulas estructurales (II) - (XIV).

Cada $-N(R^2R^3)$ es un grupo pirrolidinilo, azetidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo no sustituido.

Los valores y los valores preferidos del resto de las variables de las fórmulas estructurales (II)-(XIV) son cada uno independientemente según se describieron anteriormente en el primer conjunto de valores para la fórmula estructural (I).

Un quinto conjunto de valores para las variables en las fórmulas estructurales (II)-(XIII) se proporciona en los siguientes párrafos:

Cada uno de Y, Q, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{10}, R^{30}, R^{31} y Ar^1 es independientemente según se describió anteriormente para el cuarto conjunto de valores para las variables de las fórmulas estructurales (II) - (XIV).

R^1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OR^{30}$ (p. ej., -OH, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$), alquilo (p. ej., alquilo C1-C10) y $-O-[CH_2]_p-O-$. De manera específica, R^1 es 4-hidroxifenilo o 3,4-etilendioxi-1-fenilo.

Los valores y los valores preferidos del resto de las variables de las fórmulas estructurales (II)-(XIV) son cada uno independientemente según se describieron anteriormente en el primer conjunto de valores para la fórmula estructural (I).

Un sexto conjunto de valores para las variables en las fórmulas estructurales (II)-(XIV) se proporciona en los siguientes párrafos:

Cada uno de Y, Q, R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{10}, R^{30}, R^{31} y Ar^1 es independientemente según se describió anteriormente para el quinto conjunto de valores para las variables de las fórmulas estructurales (II) - (XIV).

Cada R^4 para las fórmulas estructurales (II), (IV) - (VII), (IX) y (X) es independientemente i) un grupo arilo o un grupo heteroarilo, donde cada uno independientemente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, $-OR^{50}$, $-Ar^3$, $-V_4-Ar^3$, $-V-OR^{50}$, -O(haloalquilo), $-V_4-O$(haloalquilo), $-O-V_4-Ar^3$, $-O-[CH_2]_{p'}-O-$ y $-[CH_2]_{q'}-$; o ii) un grupo alifático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, $-OR^{50}$, $-Ar^3$, $-V_4-Ar^3$, $-V-OR^{50}$, -O(haloalquilo), $-V_4-O$(haloalquilo), $-O-V_4-Ar^3$, $-O-[CH_2]_{p'}-O-$ y $-[CH_2]_{q'}-$.

Cada R^4 para las fórmulas estructurales (XI) y (XII) es independientemente un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo arilalquilo inferior o un grupo heteroarilo inferior, donde cada uno independientemente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, Ar^3, $-OR^{50}$, -O(haloalquilo), $-SR^{50}$, $-NO_2$, -CN, $-N(R^{51})_2$, $-NR^{51}C(O)R^{50}$, $-C(O)R^{50}$, $-C(O)OR^{50}$, $-OC(O)R^{50}$, $-C(O)N(R^{51})_2$, $-V_4-Ar^3$, $-V-OR^{50}$, $-V_4-O$(haloalquilo), $-V_4-SR^{50}$, $-V_4-NO_2$, $-V_4-CN$, $-V_4-N(R^{51})_2$, $-V_4-NR^{51}C(O)R^{50}$, $-V_4-C(O)R^{50}$, $-V_4-CO_2R^{50}$, $-V_4-OC(O)R^{50}$, $-V_4-C(O)N(R^{51})_2$-, $-O-V_4-Ar^3$, $-O-V_5-N(R^{51})_2$, $-S-V_4-Ar^3$, $-S-V_5-N(R^{51})_2$, $-N(R^{51})-V_4-Ar^3$, $-N(R^{51})-V_5-N(R^{51})_2$, $-NR^{51}C(O)-V_4-N(R^{51})_2$, $-NR^{51}C(O)-V_4-Ar^3$, $-C(O)-V_4-N(R^{51})_2$, $-C(O)-V_4-Ar^3$, $-C(O)O-V_5-N(R^{51})_2$, $-C(O)O-V_4-Ar^3$, $-O-C(O)-V_5-N(R^{51})_2$, $-O-C(O)-V_4-Ar^3$, $-C(O)N(R^{51})-V_5-N(R^{51})_2$, $-C(O)N(R^{51})-V_4-Ar^3$, $-O-[CH_2]_{p'}-O-$ y $-[CH_2]_{q'}-$. De manera específica, R^4 es un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, $-OR^{50}$, $-Ar^3$, $-V_4-Ar^3$, $-V-OR^{50}$, -O(haloalquilo), $-V_4-O$(haloalquilo), $-O-V_4-Ar^3$, $-O-[CH_2]_{p'}-O-$ y $-[CH_2]_{q'}-$.

Cada R^4 para las fórmulas estructurales (III) y (VIII) es independientemente un grupo arilo o un grupo heteroarilo, donde cada uno independientemente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, $-OR^{50}$, $-Ar^3$, $-V_4-Ar^3$, $-V-OR^{50}$, -O(haloalquilo), $-V_4-O$(haloalquilo), $-O-V_4-Ar^3$, $-O-[CH_2]_{p'}-O-$ y $-[CH_2]_{q'}-$.

Los valores y los valores preferidos del resto de las variables de las fórmulas estructurales (II)-(XIV) son cada uno independientemente según se describieron anteriormente en el primer conjunto de valores para la fórmula estructural (I).

Un séptimo conjunto de valores para las variables en las fórmulas estructurales (II)-(XIV) se proporciona en los siguientes párrafos:

Cada uno de Y, Q, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{10}, R^{30}, R^{31} y Ar^1 es independientemente según se describió anteriormente para el sexto conjunto de valores para las variables de las fórmulas estructurales (II) - (XIV).

Cada Ar^3 es independientemente un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, amino, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi C1-C6, alcoxicarbonilo C1-C6, alquilcarbonilo C1-C6 y haloalquilo C1-C6.

Cada R^{50} es independientemente i) hidrógeno; ii) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, amino, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi C1-C6, alcoxicarbonilo C1-C6, alquilcarbonilo C1-C6 y haloalquilo C1-C6; o iii) un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxi, haloalcoxi C1-C6, alcoxicarbonilo C1-C6, alquilcarbonilo C1-C6 y haloalquilo C1-C6.

Los valores y los valores preferidos del resto de las variables de las fórmulas estructurales (II)-(XIV) son cada uno independientemente según se describieron anteriormente en el primer conjunto de valores para la fórmula estructural (I).

Un octavo conjunto de valores para las variables en las fórmulas estructurales (II)-(XIV) se proporciona en los siguientes párrafos:

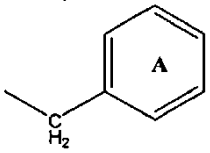
Cada uno de Y, Q, R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{10}, R^{30}, R^{31}, R^{50}, Ar^1 y Ar^3 es independientemente según se describió anteriormente para el séptimo conjunto de valores para las variables de las fórmulas estructurales (II) - (XIV).

Cada $-N(R^2R^3)$ es independientemente *N*-pirrolidinilo o *N*-morfolinilo.

R^4 para la fórmula estructural (II) es un grupo alifático. De manera específica, R^4 es un grupo alquilo C6-C18 o un grupo alquilo C6-C8, (p. ej., un grupo alquilo C6, C7, C8, C9 o C10).

Cada R^4 para las fórmulas estructurales (IX) y (X) es independientemente un grupo alquilo o un grupo fenilo opcionalmente sustituido. De manera específica, cada R^4 es un grupo alquilo no sustituido (p. ej., alquilo C1-C10) o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, $-OCH_3$ y $-OC_2H_5$.

Cada R^4 para las fórmulas estructurales (XI) y (XII) es un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, $-OR^{50}$, $-Ar^3$, $-V_4-Ar^3$, $-V-OR^{50}$, -O(haloalquilo), $-V_4$-O(haloalquilo), $-O-V_4-Ar^3$, $-O-[CH_2]_{p'}-O-$ y $-[CH_2]_{q'}-$. De manera específica, el «alquilo» al que se hace referencia en los grupos alquilo, alcoxi, haloalquilo, alquilamino y dialquilamino de los sustituyentes de ejemplo es independientemente alquilo C1-C10 o, alternativamente, alquilo C1-C6.

R^4 para la fórmula estructural (III) o (VIII) es un grupo biarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, nitro, Ar^3, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxi y haloalcoxi. De manera específica, el grupo biarilo opcionalmente sustituido es un grupo bifenilo opcionalmente sustituido. De manera alternativa, $-(CH_2)_n-R^8$ es 

, en donde el anillo A fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, nitro, Ar^3, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxi y haloalcoxi.

Cada R^{10} para las fórmulas estructurales (XIII) y (XIV) es independientemente un grupo alquilo C1-C6; un grupo fenilo opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido. Los sustituyentes adecuados, incluidos sustituyentes específicos, para cada uno de los grupos alquilo, fenilo y heteroarilo son según se describieron en el primer conjunto de valores para R^4 de la fórmula estructural (I). De manera específica, los sustituyentes de ejemplo para cada uno de los grupos alquilo, fenilo y heteroarilo son según se describieron anteriormente en el séptimo conjunto de valores para R^8 de para las fórmulas estructurales (XIII) y (XIV).

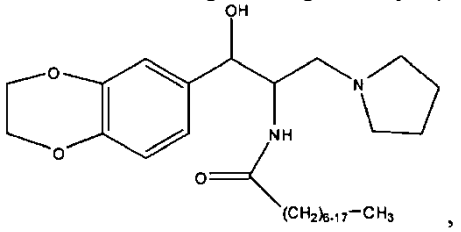
Para las fórmulas estructurales (III) y (VIII), m es 1, 2 o 3.

Para las fórmulas estructurales (IX) y (X), cada n es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5. De manera específica, para la fórmula estructural (IX), n es 1, 2, 3 o 4. De manera específica, para la fórmula estructural (X), n es 3, 4 o 5.

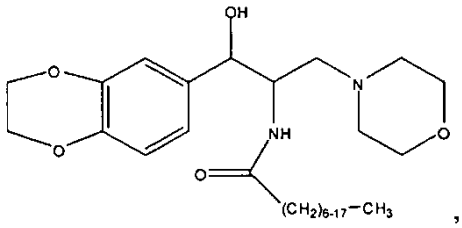
Los valores y los valores preferidos del resto de las variables de las fórmulas estructurales (II)-(XIV) son cada uno independientemente según se describieron anteriormente en el primer conjunto de valores para la fórmula estructural (I).

En un noveno conjunto, los valores y valores preferidos para cada uno de Y, Q, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, Ar^1, Ar^2, y Ar^3 de las fórmulas estructurales (II)-(XIV) independientemente son según se describieron anteriormente para el primer conjunto, segundo conjunto, tercer conjunto o cuarto conjunto de valores para las variables de la fórmula estructural (I). Los valores y valores preferidos de las variables restantes de las fórmulas estructurales (II)-(XIV) son cada uno independientemente según se describieron anteriormente para el primer conjunto, segundo conjunto, tercer conjunto, cuarto conjunto, quinto conjunto, sexto, conjunto, séptimo conjunto y octavo conjunto de valores para las variables de las fórmulas estructurales (II)-(XIV).

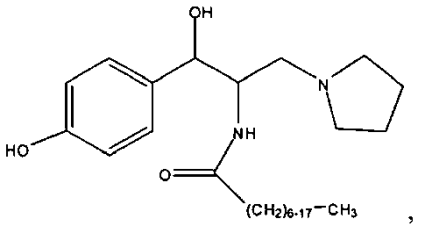
A continuación, figuran algunos ejemplos específicos de derivados de ceramida que se pueden emplear:



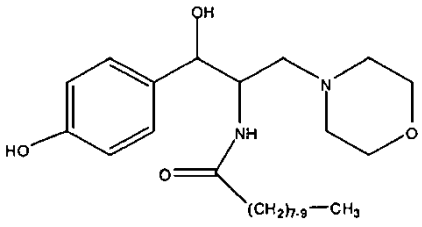
,



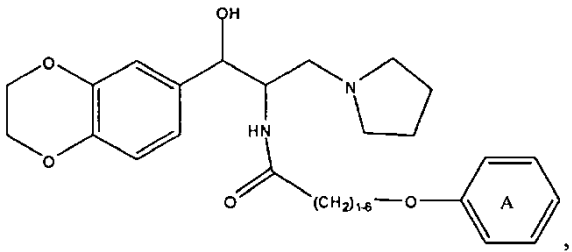
,



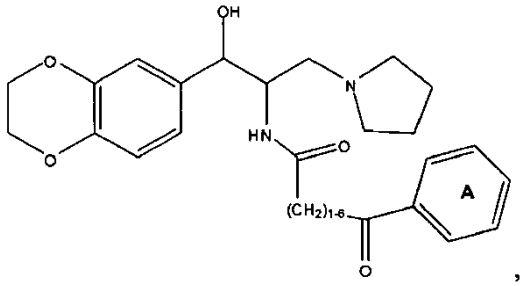
,



,

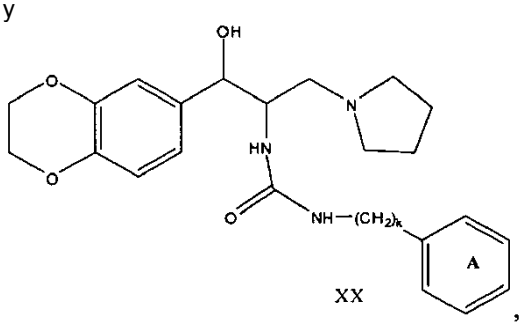


,



,

y



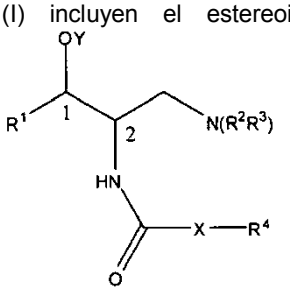
XX

,

y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde cada anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo y alcoxi.

Se entenderá que cuando se hace referencia a cualquier compuesto en la presente memoria por nombre o estructura, se incluyen los solvatos, hidratos y polimorfos de estos.

Los derivados de ceramida descritos en la presente memoria pueden contener uno o más centros quirales y/o enlaces dobles y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de enlace doble (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. Cuando los derivados de ceramida se representan o nombran en la presente memoria sin indicar la estereoquímica, se entenderá que son formas estereoméricamente puras (p. ej., geométricamente puras, enantioméricamente puras o diastereoméricamente puras) y comprenden las mezclas estereoisoméricas. Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula estructural (I) a continuación tiene los centros quirales 1 y 2. Por consiguiente, los derivados de ceramida representados por la fórmula estructural (I) incluyen el estereoisómero (1R, 2R), (1R, 2S), (1S, 2R) o (1S, 2S) y mezclas de estos.



(I).

Los derivados de ceramida según la presente invención son los estereoisómeros (1R, 2R).

Según se usa en la presente memoria, una mezcla racémica significa alrededor de 50 % de un enantiómero y alrededor de 50 % de su enantiómero correspondiente con respecto a todos los centros quirales en la molécula.

Los componentes enantiómeros o estereoisómeros de las mezclas enantioméricas y diastereoméricas se pueden determinar mediante métodos conocidos, tales como cromatografía de gases en fase quiral, cromatografía de líquidos de fase quiral, cromatografía de líquidos de alta resolución de fase quiral, cristalización del compuesto como un complejo de sal quiral o cristalización del compuesto en un disolvente quiral. Los enantiómeros y diastereómeros también se pueden obtener a partir de intermediarios, reactivos y catalizadores diastereoméricamente o enantioméricamente puros mediante métodos de síntesis asimétrica conocidos

Cuando la estereoquímica de los compuestos descritos se nombra o representa según la estructura, el estereoisómero nombrado o representado tiene una pureza de al menos el 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % en peso con respecto a los otros estereoisómeros. Cuando se nombra o representa un único enantiómero mediante la estructura, el enantiómero nombrado o representado tiene una pureza óptica de al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 %. El porcentaje de pureza óptica en peso es la relación del peso del enantiómero con respecto al peso del enantiómero más el peso de su isómero óptico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los derivados de ceramida se pueden utilizar en los métodos descritos en la presente. Los derivados de ceramida que incluyen uno o más grupos amina básicos pueden formar sales

farmacéuticamente aceptables con ácido o ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos inorgánicos (tales como ácido clorhídrico, ácidos bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico) y de ácidos orgánicos (tales como, ácido acético, ácidos bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico y tartárico). Los derivados de ceramida que incluyen uno o más grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con base o bases farmacéuticamente aceptables. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales sodio y potasio) y sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y calcio).

El término «halo», según se usa en la presente memoria, significa halógeno e incluye cloro, fluoro, bromo y yodo.

Un «grupo alifático» es no aromático, consiste solamente en carbono e hidrógeno y pueden contener opcionalmente una o más unidades de insaturación, p. ej., enlaces dobles y/o triples. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificado o cíclico. Cuando es de cadena lineal o ramificado, un grupo alifático típicamente contiene entre 1 y 20 átomos de carbono, típicamente entre 1 y 10 átomos de carbono, más típicamente entre 1 y 6 átomos. Cuando es cíclico, un grupo alifático típicamente contiene entre 3 y 10 átomos de carbono, más típicamente entre 3 y 7 átomos de carbono. Un «grupo alifático sustituido» está sustituido en cualquier uno o más «átomos de carbono sustituibles». Un «átomo de carbono sustituible» en un grupo alifático es un carbono en un grupo alifático que está enlazado a uno o más átomos de hidrógeno. Uno o más átomos de hidrógeno se pueden reemplazar opcionalmente con un grupo sustituyente adecuado. Un «grupo haloalifático» es un grupo alifático, según se definió anteriormente, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Los sustituyentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo alifático son los mismos que para un grupo alquilo.

El término «alquilo» utilizado solo o como parte de un resto mayor, tal como «alcoxi», «haloalquilo», «arilalquilo», «alquilo», «cicloalquilo», «dialquilamina», «alquilamino», «dialquilamino», «alquilcarbonilo», «alcoxicarbonilo» y similares, según se usa en la presente memoria, significa un grupo alifático de cadena lineal, cíclica o ramificada saturada. Según se usa en la presente memoria, un grupo alquilo C1-C6 se denomina «alquilo inferior». De manera similar, los términos «alcoxi inferior», «haloalquilo inferior», «arilalquilo inferior», «alquilamina inferior», «cicloalquilalquilo inferior», «dialquilamina inferior», «alquilamino inferior», «dialquilamino inferior», «alquilcarbonilo inferior», «alcoxicarbonilo inferior» incluyen cadenas saturadas lineales y ramificadas que contienen uno a seis átomos de carbono. En algunas realizaciones específicas, el «alquilo» utilizado solo o como parte de un resto mayor, tal como «alcoxi», «haloalquilo», «arilalquilo», «alquilamina», «cicloalquilo», «dialquilamina», «alquilamino», «dialquilamino», «alquilcarbonilo», «alcoxicarbonilo» y similares, es independientemente alquilo C1-C10 o, alternativamente, alquilo C1-C6.

El término «alcoxi» significa -O-alquilo; «hidroxialquilo» significa alquilo sustituido con hidroxi; «aralquilo» significa alquilo sustituido con un grupo arilo; «alcoxialquilo» significa alquilo sustituido con un grupo alcoxi; «alquilamina» significa amina sustituida con un grupo alquilo; «cicloalquilalquilo» significa alquilo sustituido con cicloalquilo; «dialquilamina» significa amina sustituida con dos grupos alquilo; «alquilcarbonilo» significa -C(O)-R*, en donde R* es alquilo; «alcoxicarbonilo» significa -C(O)-OR*, en donde R* es alquilo; y donde alquilo es según se definió anteriormente.

Los términos «haloalquilo» y «haloalcoxi» significan alquilo o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término «halógeno» significa F, Cl, Br o I. Preferiblemente, el halógeno en un haloalquilo o haloalcoxi es F.

El término «grupo acilo» significa -C(O)R*, en donde R* es un grupo alquilo o grupo arilo opcionalmente sustituido (p. ej., fenilo opcionalmente sustituido). R es preferiblemente un grupo alquilo o fenilo no sustituido.

Un «grupo alquileno» se representa mediante $-[CH2]_z-$, en donde z es un número entero positivo, preferiblemente de uno a ocho, más preferentemente de uno a cuatro.

Un «grupo alquenileno» es un alquileno en la que al menos un par de metilenos adyacentes se reemplaza con -CH=CH-.

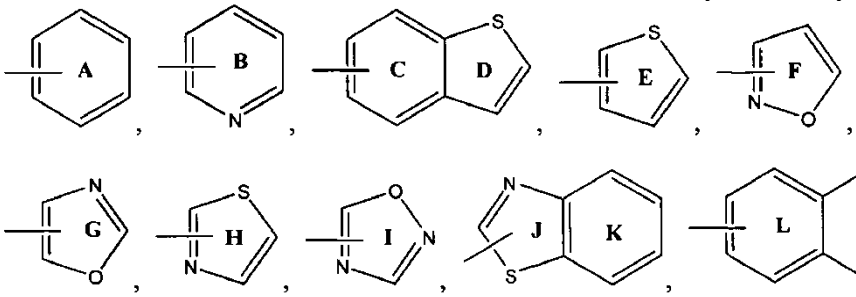
Un «grupo alquinileno» es un alquileno en la que al menos un par de metilenos adyacentes se reemplaza con -C≡C-.

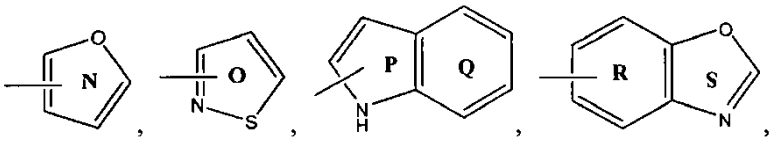
El término «grupo arilo» utilizado solo o como parte de un resto mayor como en «arilalquilo», «arilalcoxi» o «ariloxialquilo» significa anillos aromáticos carbocíclicos. El término «grupo aromático carbocíclico» se puede utilizar indistintamente con los términos «arilo», «anillo arilo», «anillo aromático carbocíclico», «grupo arilo» y «grupo aromático carbocíclico». Un grupo arilo típicamente tiene 6-14 átomos del anillo. Un «grupo arilo sustituido» está sustituido en cualquier uno o más átomos del anillo sustituibles. El término «arilo C_{6-14}», según se usa en la presente memoria, significa un sistema de anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene de 6 a 14 átomos de carbono e incluye fenilo, naftilo, antracenilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, fluorenilo, indanilo, indenilo y similares.

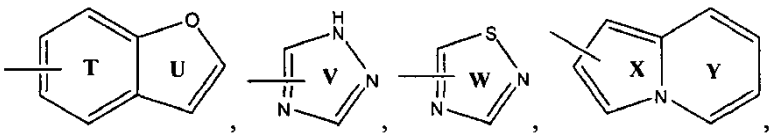
El término «heteroarilo», «heteroaromático», «anillo heteroarilo», «grupo heteroarilo» y «grupo heteroaromático», utilizado solo o como parte de un resto mayor como en «heteroarilalquilo» o «heteroarilalcoxi», hace referencia a grupos de anillo aromático que tienen cinco a catorce átomos del anillo seleccionados de carbono y al menos un (típicamente 1 - 4, más típicamente 1 o 2) heteroátomo (p. ej., oxígeno, nitrógeno o azufre). Estos incluyen anillos monocíclicos y anillos policíclicos en donde un anillo heteroaromático monocíclico está fusionado con uno o más anillos aromáticos o heteroaromáticos carbocíclicos distintos. El término «heteroarilo de 5-14 miembros», según se usa en la presente memoria, significa un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene uno o dos anillos aromáticos y de 5 a 14 átomos de los cuales, a menos que se especifique lo contrario, uno, dos, tres, cuatro o cinco son heteroátomos independientemente seleccionados de N, NH, N(alquilo C1-6), O y S.

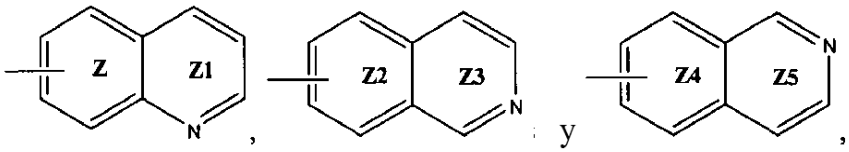
Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos, por ejemplo, para los grupos heteroarilo representados por cada uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, R^{10}, R^{21}, R^{22}, R^{30}, R^{32}, R^{40}, R^{42}, R^{50}, R^{52}, Ar^1, Ar^2 y Ar^3, incluyen furanilo (p. ej., 2-furanilo, 3-furanilo), imidazolilo (p. ej., N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), isoxazolilo (p. ej., 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (p. ej., 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo), oxazolilo (p. ej., 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), pirazolilo (p. ej., 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), pirrolilo (p. ej., 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), piridilo (p. ej., 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (p. ej., 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridazinilo (p. ej., 3-piridazinilo), tiazolilo (p. ej., 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), triazolilo (p. ej., 2-triazolilo, 5-triazolilo), tetrazolilo (p. ej., tetrazolilo) y tienilo (p. ej., 2-tienilo, 3-tienilo). Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de seis miembros que contienen nitrógeno, por ejemplo, para los grupos heteroarilo representados por cada uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, R^{10}, R^{21}, R^{22}, R^{30}, R^{32}, R^{40}, R^{42}, R^{50}, R^{52}, Ar^1, Ar^2 y Ar^3, incluyen pirimidinilo, piridinilo y piridazinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo aromáticos policíclicos, por ejemplo, para los grupos heteroarilo representados por cada uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, R^{10}, R^{21}, R^{22}, R^{30}, R^{32}, R^{40}, R^{42}, R^{50}, R^{52}, Ar^1, Ar^2 y Ar^3, incluyen carbazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, acridinilo o bencisoxazolilo.

Típicamente, los grupos arilo y heteroarilo representados por cada uno de R, R', R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, R^{10}, R^{21}, R^{22}, R^{30}, R^{32}, R^{40}, R^{42}, R^{50}, R^{52}, Ar^1, Ar^2 y Ar^3 son grupos arilo C6-C14 y heteroarilo de 5-14 miembros, respectivamente. Los ejemplos específicos de grupos arilo y heteroarilo, incluidos los representados por cada uno de R, R', R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, R^{10}, R^{21}, R^{22}, R^{30}, R^{32}, R^{40}, R^{42}, R^{50}, R^{52}, Ar^1, Ar^2 y Ar^3 incluyen cada uno independientemente:









y

en donde cada uno de los anillos A-Z5 está opcional e independientemente sustituido. Los sustituyentes adecuados para los anillos A-Z5 son según se describieron anteriormente. En una realización específica, los grupos arilo y heteroarilo, incluidos los representados por cada uno de R, R', R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, R^{10}, R^{21}, R^{22}, R^{30}, R^{32}, R^{40}, R^{42}, R^{50}, R^{52}, Ar^1, Ar^2 y Ar^3 incluyen anillos monocíclicos A, B, E, F, G, H, I, N, O, V y W, en donde cada anillo está opcional e independientemente sustituido.

Los grupos arilo y heteroarilo, incluidos los representados por cada uno de R, R', R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, R^{10}, R^{21}, R^{22}, R^{30}, R^{32}, R^{40}, R^{42}, R^{50}, R^{52}, Ar^1, Ar^2 y Ar^3 pueden estar opcionalmente sustituidos. En determinadas realizaciones, los

grupos arilo y heteroarilo están independientemente cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-20}, alquenilo C_{2-20}, alquinilo C_{2-20}, amino, alquilamino C_{1-20}, dialquilamino C_{1-20}, alcoxi C_{1-20}, (alcoxiC_{1-10})alquilo C_{1-20}, haloalcoxi C_{1-20}, (haloalcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-20} y haloalquilo C_{1-20}. Los sustituyentes más específicos para los grupos arilo y heteroarilo, incluidos los representados por cada uno de R, R', R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, R^{10}, R^{21}, R^{22}, R^{30}, R^{32}, R^{40}, R^{42}, R^{50}, R^{52}, Ar^1, Ar^2 y Ar^3, incluyen halógeno, nitro, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, amino, alquilamino C_{1-10}, dialquilamino C_{1-10}, alcoxi C_{1-10}, (alcoxi C_{1-6})alquilo C_{1-10}, haloalcoxi C_{1-10}, (haloalcoxi C_{1-6})alquilo C_{1-10} y haloalquilo C_{1-10}. Los sustituyentes más específicos incluyen alquilo C_{1-10}, -OH, alcoxi C_{1-10}, haloalquilo C_{1-10}, halógeno, haloalcoxi C_{1-10}, amino, nitro y ciano.

El término «grupo heterocíclico no aromático», utilizado solo o como parte de un resto mayor como en «grupo heterociclilalquilo no aromático», hace referencia a sistemas de anillo no aromáticos que típicamente tienen cinco a doce miembros, preferiblemente cinco a siete, en donde uno o más carbonos del anillo, preferiblemente uno o dos, están cada uno reemplazado por un heteroátomo tal como N, O, o S. Un grupo heterocíclico no aromático puede ser monocíclico o bicíclico fusionado. Un «grupo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno» es un grupo heterocíclico no aromático con al menos un átomo del anillo de nitrógeno.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen (tetrahidrofuranilo (p. ej., 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo), [1,3]-dioxalanilo, [1,3]-ditiolanilo, [1,3]-dioxanilo, tetrahidrotienilo (p. ej., 2-tetrahidrotienilo, 3-tetrahidrotieneilo), azetidinilo (p. ej., N-azetidinilo, 1-azetidinilo, 2-azetidinilo), oxazolidinilo (p. ej., N-oxazolidinilo, 2-oxazolidinilo, 4-oxazolidinilo, 5-oxazolidinilo), morfolinilo (p. ej., N-morfolinilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo), tiomorfolinilo (p. ej., N-tiomorfolinilo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo), pirrolidinilo (p. ej., N-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo), piperazinilo (p. ej., N-piperazinilo, 2-piperazinilo), piperidinilo (p. ej., N-piperidinilo), 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo), tiazolidinilo (p. ej., 4-tiazolidinilo), diazolonilo y diazolonilo sustituido por N. La designación «*N*» en *N*-morfolinilo, *N*-tiomorfolinilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperazinilo, *N*-piperidinilo y similares indica que un grupo heterocíclico no aromático está acoplado al resto de la molécula en el átomo de nitrógeno del anillo.

Los derivados de ceramida descritos en la presente memoria se pueden preparar mediante procesos análogos a los establecidos en la técnica, por ejemplo, en U.S. 5 849 326; U.S. 5 916 911; U.S. 6 255 336; U.S. 7 148 251; U.S. 6 855 830; U.S. 6 835 831; y la solicitud provisional estadounidense n.º 60/932 370, presentada el 31 de mayo de 2007. Cabe señalar que las definiciones de los términos proporcionadas en la presente memoria prevalecen sobre las de las referencias.

Los derivados de ceramida descritos en la presente memoria o sales de estos se pueden administrar a través de una vía adecuada. Las vías de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a, oral, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intradérmica, transdérmica, rectal, sublingual, intravenosa, bucal o a través de inhalación. Típicamente, los compuestos se administran por vía oral o intravenosa.

Según se usa en la presente memoria, un «sujeto» es un mamífero, preferiblemente un humano, pero también puede ser un animal que necesita tratamiento veterinario, tal como un animal doméstico (p. ej., perros, gatos y similares), un animal de granja (p. ej., vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) o un animal de laboratorio (p. ej., ratas, ratones, cobayos y similares). Sujeto y paciente se usan de forma intercambiable.

«Tratamiento» o «tratar» hace referencia al tratamiento terapéutico y profiláctico.

Una cantidad eficaz de un derivado de ceramida descrito depende, en cada caso, de diversos factores, p. ej., la salud, edad, género, tamaño y condición del sujeto que será tratado, el modo de administración previsto y la capacidad del sujeto para incorporar la forma de dosificación prevista, entre otros. Una cantidad eficaz de un agente activo es una cantidad suficiente para que tenga el efecto deseado para la afección que se está tratando, que puede ser el tratamiento de un estado de enfermedad activo o la inhibición profiláctica de la aparición o la evolución del estado de enfermedad activo. Por ejemplo, una cantidad eficaz de un compuesto para tratar una poliquistosis renal es la cantidad de compuesto que resulta en un retardo de la evolución de la poliquistosis renal, una neutralización del estado de poliquistosis renal, la inhibición de la formación de nuevos quistes (inhibición parcial o completa de la quistogénesis), una reducción en la masa quística, una reducción en el tamaño y cantidad de quistes y/o una reducción en la gravedad de los síntomas asociados a la poliquistosis renal.

Típicamente, los derivados de ceramida descritos en la presente memoria se administran durante un período de tiempo suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado. Las cantidades eficaces de los derivados de ceramida descritos típicamente están en el intervalo entre 0,001 mg/kg por día y 500 mg/kg por día, tal como entre 0,1 y 500 mg/kg de peso corporal por día, entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal por día o entre 0,01 mg/kg por día y 50 mg/kg por día. Los derivados de ceramida descritos se pueden administrar de manera continua o en intervalos de tiempo específicos. Por ejemplo, los derivados de ceramida se pueden administrar 1, 2, 3 o 4 veces por día, tal como, p. ej., un régimen de dosificación diario o de dos veces al día. Se pueden emplear ensayos disponibles en el mercado para determinar los intervalos de dosificación óptimos y/o los cronogramas de administración. Por ejemplo, existen ensayos para medir los niveles de glucosa en sangre disponibles en el mercado (p. ej., OneTouch®Ultra®, Lifescan, Inc. Milpitas, CA). También existen kits para medir los niveles de insulina humana disponibles en el mercado (Linco Research, Inc. St. Charles, MO). De forma adicional, las dosis eficaces se pueden extrapolar a partir

de las curvas de respuesta a la dosis obtenidas a partir de modelos animales (véase, p. ej., Comuzzie et al., Obes. Res. 11 (1):75 (2003); Rubino et al., Ann. Surg. 240(2):389 (2004); Gill-Randall et al., Diabet. Med. 21 (7):759 (2004).). Las dosificaciones terapéuticamente eficaces obtenidas en un modelo animal se pueden convertir para uso en otro animal, incluidos humanos, utilizando factores de conversión conocidos en la técnica (véase, p. ej., Freireich et al., Cancer Chemother. Reports 50(4):219 (1996),) y la Tabla A más adelante para obtener los factores de dosificación para área superficial equivalente.

De:	Ratón (20g)	Rata (150 g)	Mono (3,5 kg)	Perro (8 kg)	Humano (60 kg)
A: Ratón	1	1/2	1/4	1/6	1/12
A: Rata	2	1	1/2	1/4	1/7
A: Mono	4	2	1	3/5	1/3
A: Perro	6	4	3/5	1	1/2
A: Humano	12	7	3	2	1

Típicamente, las composiciones farmacéuticas de los derivados de ceramida descritos en la presente memoria se pueden administrar antes o después de una comida, o con una comida. Según se usa en la presente memoria, «antes» o «después» de una comida es típicamente en las dos horas, preferiblemente en la hora, más preferiblemente en los treinta minutos, los más preferible en los diez minutos antes de iniciar o después de finalizar una comida, respectivamente.

En una realización, el tratamiento de la presente invención es una monoterapia donde los derivados de ceramida descritos se administran solos. Por consiguiente, en esta realización, el derivado de ceramida es el único ingrediente farmacéuticamente activo que se administra para el tratamiento de la PKD.

En otra realización, el tratamiento de la invención es una politerapia con otro u otros fármacos terapéuticamente activos. Los derivados de ceramida descritos se coadministran, ya sea de forma simultánea, como una forma de dosificación simple, o de forma consecutiva, como formas de dosificación separadas con otros agentes que alivian los síntomas y/o complicaciones asociados a la PKD. Los síntomas asociados a la PKD incluyen dolor, cefaleas, infecciones del tracto urinario y tensión arterial alta. Los ejemplos de agentes que se pueden coadministrar con los compuestos de la invención incluyen, analgésicos, antibióticos, agentes antimicrobianos, diuréticos de tiazida, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de angiotensina II tales como losartán y bloqueadores de los canales de calcio tales como diltiazem de venta libre. Los ejemplos de analgésicos incluyen acetaminofén, aspirina, naproxeno, ibuprofeno e inhibidores selectivos de COX-2 tales como rofecoxib, celecoxib y valdecoxib. Los ejemplos de antibióticos y agentes antimicrobianos incluyen cefalosporinas, derivados de penicilina, aminoglicósidos, ciprofloxacina, eritromicina, cloranfenicol, tetraciclina, ampicilina, gentamicina, sulfametoxazol, trimetoprim y ciprofloxacina, estreptomicina, rifamicina, anfotericina B, griseofulvina, cefalotina, cefazolina, fluconazol, clindamicina, eritromicina, bacitracina, vancomicina y ácido fusídico. Los ejemplos de diuréticos de tiazida incluyen bendroflumetiazida, clorotiazida, clortalidona, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, metolazona, politiazida, quinetazona y triclormetiazida. Los ejemplos de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina incluye benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril y trandolapril.

Las composiciones farmacéuticas de los derivados de ceramida descritos incluyen opcionalmente uno o más vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables para estos, tales como lactosa, almidón, celulosa y dextrosa. También se pueden incluir otros excipientes, tales como agentes saborizantes; edulcorantes; y conservantes, tales como parabenos de metilo, etilo, propilo y butilo. Se pueden encontrar litas de excipientes adecuados más completas en Handbook of Pharmaceutical Excipients (5ª Ed., Pharmaceutical Press (2005)).

Los vehículos, diluyentes y/o excipientes son «aceptables» en el sentido de que son compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica y no perjudiciales para su receptor. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar de manera conveniente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquier método adecuado conocido para el experto. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan al asociar de forma uniforme y estrecha los compuestos descritos en la presente memoria con los vehículos, diluyentes y/o excipientes, y luego, si fuera necesario, dividir el producto en las dosificaciones unitarias de este.

Las composiciones farmacéuticas de los derivados de ceramida descritos se pueden formular como un fórmula, sobre, lechada, formulación alimentaria, pastilla, cápsula, elixir, suspensión, jarabe, oblea, goma de mascar o tableta. Una formulación de jarabe generalmente consistirá en una suspensión o disolución de los compuestos de la invención descritos en la presente memoria o sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, glicerina o agua, con un

agente saborizante o colorante. Cuando la composición está en forma de comprimido, se puede emplear uno o más vehículos farmacéuticos utilizados habitualmente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa y sacarosa. Cuando la composición está en forma de cápsula, el uso de encapsulación habitual es en general adecuado, por ejemplo, al utilizar los vehículos mencionados anteriormente en una cubierta de cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de cápsula de cubierta de gelatina blanda, se pueden considerar los vehículos farmacéuticos utilizados habitualmente para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan en una cubierta de cápsula de gelatina blanda.

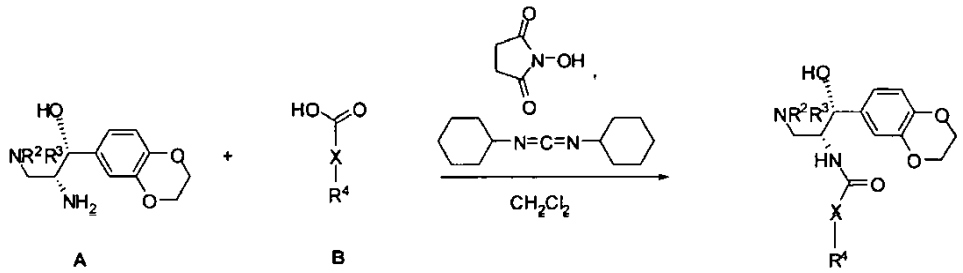
Aunque la descripción anterior se refiere a vías de administración orales de las composiciones farmacéuticas congruentes con las realizaciones de la invención, los expertos en la técnica entenderán que se pueden utilizar otros modos de administración que utilizan portadores o vehículos empleados convencionalmente y que son inertes con respecto a los compuestos de la invención para preparar y administrar las composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden formular para administración rectal como un supositorio o enema de retención que contiene, p. ej., bases de supositorios convencionales tales como manteca de cocoa u otros glicéridos. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular para inyección o para administración transdérmica o transmucosal. Diversos modos ilustrativos de métodos de administración, portadores y vehículos se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. (1990).

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos. Cabe señalar que los compuestos que no están comprendidos en el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la invención reivindicada en la presente.

Ejemplificación

Ejemplo 1. Síntesis de derivados de ceramida: Métodos generales para la preparación de análogos de amida

Ejemplo 1A. Vía sintética 1



(Esquema 1)

Método 1

Una mezcla de Compuesto A (1 mmol), tal como (1R, 2R)-2-amino-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol, un ácido (Compuesto B, 1,2 mmol), DCC (diciclohexilcarbodiimida, 1,2 mmol) y HOBT (1-hidroxi benzotriazol, 1,2 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se monitorizó mediante TLC (cromatografía líquida en capa fina) para determinar la finalización. Después de la finalización, la mezcla se filtró y purificó mediante cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, una mezcla de (CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH).

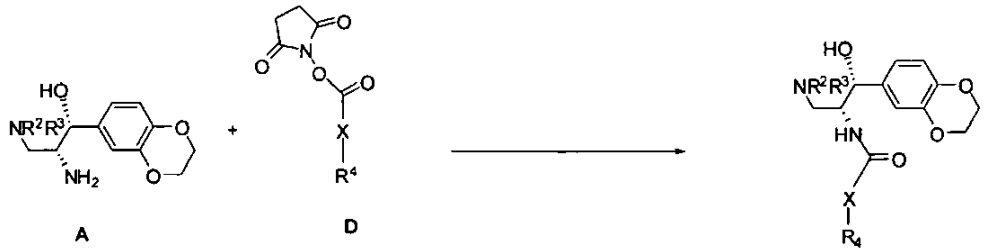
Método 2

Una mezcla de Compuesto A (1 mmol), tal como (1R, 2R)-2-amino-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol, un ácido (Compuesto B, 1,2 mmol) y DCC (diciclohexilcarbodiimida, 1,2 mmol) se disolvió en $CHCl_3$ (5 ml). La mezcla se colocó en el reactor de microondas (T = 120 °C, tiempo = 1min) y luego se filtró y purificó mediante cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, una mezcla de (CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH).

Método 3

Una mezcla de Compuesto A (1 mmol), tal como (1R, 2R)-2-amino-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol, un cloruro ácido de Compuesto B, 1,2 mmol) y K_2CO_3 (2 mmol) se suspendió en THF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se monitorizó mediante TLC para determinar la finalización. Después de la finalización, la mezcla se filtró y purificó mediante cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, una mezcla de (CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH).

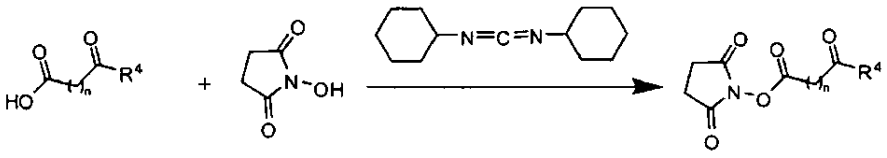
Ejemplo 1B. Vía sintética 2



(Esquema 2)

El Compuesto A, tal como (1R, 2R)-2-amino-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-6-il)-3-pirrolidin-1-il-propan-1-ol, se acopló con una variedad de ésteres de N-hidroxisuccinamida (Compuesto D preparado según el método a continuación) en cloruro de metileno en una atmósfera de nitrógeno, por ejemplo, durante 18 a 24 horas, dependiendo del éster utilizado.

Preparación de ésteres de N-hidroxisuccinamida



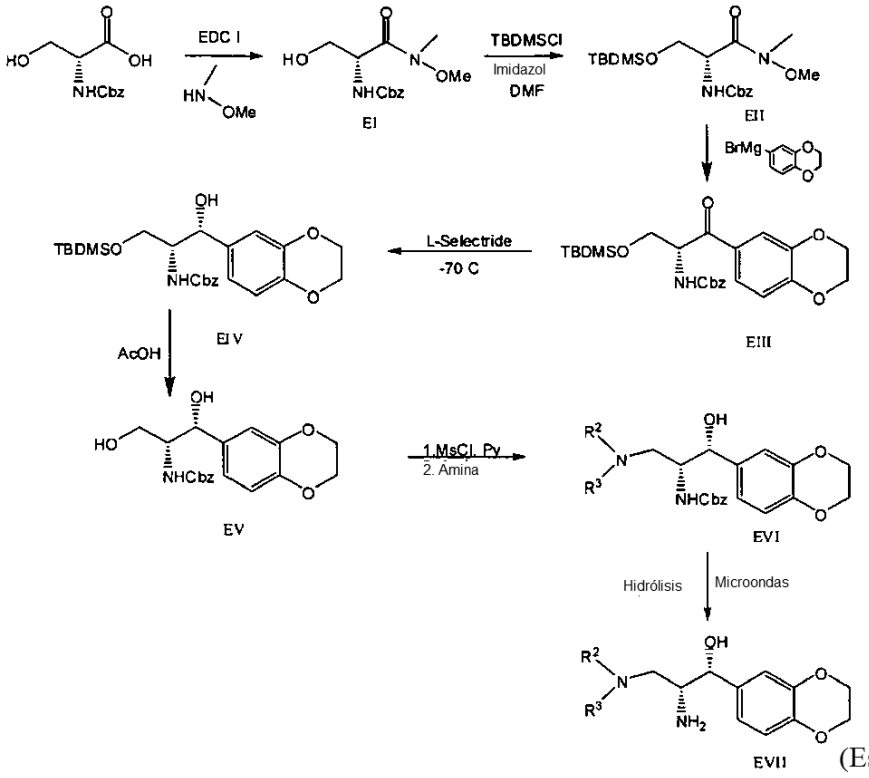
(Esquema 3)

Se acoplaron diversos mono y diceto ácidos con N-hidroxisuccinamida en presencia de N, N^1-diciclohexilcarbodiimida en acetato de etilo en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Los productos se filtraron para retirar la diciclohexilurea. La identidad de estos ésteres se confirmó mediante ^{1}H NMR y el material bruto luego se utilizó en la preparación de análogos de amida sin purificación adicional.

Ejemplo 1C. Preparación del Compuesto A de los Esquemas 1 y 2

(1R, 2R)-2-amino-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-6-il)-3-pirrolidin-1-il-propan-1-ol se preparó según la preparación del intermediario 4 de U.S. 5 855 830, cuyos principios se incorporan a la presente memoria por en su totalidad. Una vía sintética general para preparar el Compuesto A con diversos -NR^2R^3 se representa en el

Esquema 4 a continuación.



(Esquema 4)

Preparación de EII: (R)-3,8,8,9,9-pentametil-4-oxo-2,7-dioxa-3-aza-8-siladecan-5-ilcarbamato de bencilo

Se agregó imidazol (1,8 g, 26,5 mmol) a una disolución de (R)-3-hidroxi-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de bencilo (3 g, 10,6 mmol) en DMF (dimetilformamida, 15 mL) y posteriormente TBDMSiCl (cloruro de *terc*-butildimetilsililo, 2,4 g, 15,95 mmol). La reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y se aplacó con cloruro de amonio acuoso (100 ml). La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (200 mL) y acetato de etilo (100 mL) y las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando 10% EtOAc (acetato de etilo)-hexanos para proporcionar un aceite (3 g, 74 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 0 (s, 6H), 0,9 (s, 9H), 3,2 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,8-3,9 (m, 2H), 4,8 (s ancho, 1H), 5,1 (c, 2H), 5,7 (d, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H).

Preparación de EIII: (R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de bencilo.

Se enfrió bromuro de (2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)magnesio (26 g, 78 mmol) disuelto en 40 ml de THF (tetrahidrofurano) en una atmósfera de nitrógeno hasta alcanzar -70 °C y se agregó (R)-3,8,8,9,9-pentametil-4-oxo-2,7-dioxa-3-aza-8-siladecan-5-ilcarbamato de bencilo (12,3 g, 31mmol) disuelto en THF (13 ml) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta alcanzar -15 °C y se dejó hacer reacción durante 12 horas con posterior agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta alcanzar -40 °C, se aplacó utilizando cloruro de amonio acuoso y la capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando 25% EtOAc-hexanos para proporcionar un producto puro (13 g, 88 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 0 (d, 6H), 0,9 (s, 9H), 4,0-4,2 (m, 2H), 4,4 (s, 2H), 4,5 (s, 2H), 5,2 (s, 2H), 5,4 (m, 1H), 6,1 (d, 1H), 7 (d, 1H), 7,4-7,7 (m, 7H).

Preparación de EIV: (1R, 2R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de bencilo.

Se disolvió (R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de bencilo (3,1 g, 6,6 mmol) en THF (25 ml) y se enfrió hasta alcanzar -70 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó L Selectride (13,2 ml de 1M disolución en THF, 13mmol) por goteo mientras se mantenía la temperatura a -70 °C. Después de 1 h, la reacción se aplacó con una disolución acuosa 1M de tartrato de potasio (13 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se evaporó y el producto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando 2,5 % de EtOAc-2 % de acetona-cloruro de metileno. El diastereómero deseado se obtuvo con un rendimiento de 80 % (2,5 g). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 0 (d, 6H), 0,9 (s, 9H), 3,5 (s ancho, 1H), 3,7-3,9 (m, 2H), 4,2 (s, 4H), 4,9 (s ancho, 1H), 5,0 (d, 2H), 5,4 (d, 1H), 6,8 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H).

Preparación de EV: (1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1,3-dihidroxipropan-2-ilcarbamato de bencilo.

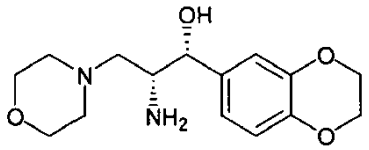
Se disolvió (1R,2R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de bencilo (0,5 g) en una mezcla de 4 ml de ácido acético/THF/agua (3/1/1) y se dejó agitar durante la noche. El producto bruto se evaporó y el producto se secó azeotrópicamente con EtOAc (10 ml). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando 50 % EtOAc-hexano. El producto bruto se obtuvo con un rendimiento de 74 % (0,28 g). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 3,4-3,8 (m, 4H), 4,1 (s ancho, 4H), 4,8 (s, 1H), 4,9 (s ancho, 2H), 5,7 (s ancho, 1H), 6,8 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H).

Procedimiento general para la preparación de EVI y EVII

Se disolvió (1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1,3-dihidroxipropan-2-ilcarbamato de bencilo en un exceso de piridina, se enfrió hasta alcanzar -15 °C y se agregó un equivalente de cloruro de metanosulfonilo a la mezcla. La mezcla se agitó alrededor de media hora y se agregaron diez equivalentes de la amina. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta alcanzar temperatura ambiente y después se calentó a 50 °C durante toda la noche. El producto bruto se evaporó y el producto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla de metanol/cloruro de metileno/hidróxido de amonio. El compuesto puro EVI luego se desprotegió mediante hidrólisis en el horno microondas, utilizando una disolución de NaOH acuoso (40 % en peso)/metanol como disolvente y se calentó la mezcla hasta alcanzar 150 °C durante alrededor de 15 minutos para proporcionar las aminas libres del tipo EVI. El producto final se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de metanol/cloruro de metileno/hidróxido de amonio.

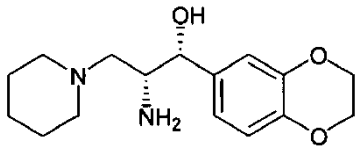
Ejemplos de compuestos EVII

i) (1R, 2R)-2-amino-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-3-morfolinopropan-1-ol.



^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 2,3 (dd, 2H), 2,4 (dd, 2H), 2,5-2,6 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 4H), 4,2 (s, 4H), 4,4 (d, 1H), 6,5-6,9 (m, 3H); MS para $C_{15}H_{22}N_2O_4$ m/z 294,8 [M+H].

ii) (1R, 2R)-2-amino-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-3-(piperidin-1- il)propan-1-ol.



^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 1,4 (s ancho, 2H), 1,7 (m, 4H), 2,2-2,6 (m, 6H), 3,2 (m, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,5 (s, 1H), 6,7-6,9 (m, 3H).

Ejemplo 1D. Preparación de ácidos propiónicos sustituidos con fenoxi para el Compuesto B en el Esquema 1

Ejemplo 1D1: Preparación de ácido 3-(4-metoxifenoxi)propiónico.

i) 3-(4-metoxifenoxi)propionitrilo (1).

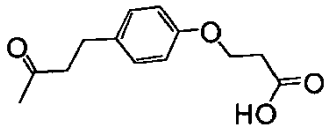
Se cargó una muestra de 740 g (5,96 mol, 1 eq.) de 4-metoxifenol en un matraz de 3 bocas de 5 L en nitrógeno. Se cargó Triton B (50 mL de una disolución al 30 % en peso en metanol) al matraz y se inició la agitación mediante un agitador superior. A continuación, se cargó acrilonitrilo (2365 mL, 35,76 mol, 6 eq.) al matraz de reacción en una única porción y la mezcla de reacción se calentó a 78 °C durante 36 horas. El análisis HPLC indicó que la reacción se había completado en el este punto. Se retiraron los disolventes a través de evaporación rotatoria y a continuación se agregó tolueno al aceite resultante para retirar el exceso de acrilonitrilo. El material bruto se recristalizó a partir de TBME (*terc*-butil metil éter) 10 volúmenes con respecto al peso bruto) y se secó en un horno de vacío para proporcionar 945 g de 1 como cristales blancos (Rendimiento: 89,48 %). ^{1}H RMN (450 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,72 (t, 2 H; CH_2CN); δ= 3,83 (s, 3 H; OCH_3); δ = 4,05 (t, 2H; OCH_2); δ = 6,70 (m, 4H; Ar-H); ^{13}C RMN (112,5 MHz, $CDCl_3$): d= 18,843 (CH_2CN); 55,902 (OCH_3); 63,699 (OCH_2); 114,947 (CH_3OCCH); 116,183 (CH_2OCCH); 117,716 (CN); 151,983 (CH_3OC); 154,775 (CH_2OC).

ii) ácido 3-(4-metoxifenoxi)propiónico (2).

Se cargó una muestra de 945 g (5,34 mol, 1 eq.) de 1 (3-(4-metoxifenoxi)propionitrilo (1)) a un matraz de fondo redondo de 22 L equipado con un agitador superior en N_2. A los sólidos agitados, se agregaron lentamente 4 L de HCl concentrado y posteriormente 2 L de H_2O. La mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar 100 °C durante 3,5 h, en dicho punto la reacción se completó según indicó el análisis HPLC. La reacción se enfrió hasta 10 °C mediante

la adición de hielo a la mezcla de reacción y se filtró. Los sólidos secos proporcionaron 920 g de material bruto 2. El material bruto se disolvió en 5 L de carbonato de sodio al 6 % en peso (de manera que pH = 9) y se agregaron 2 L de DCM (diclorometano) al recipiente de reacción. Después de agitar completamente, la capa orgánica se separó y descartó a través de un embudo separador y la capa acuosa se volvió a cargar en el matraz de 22 L. El pH de la capa acuosa se ajustó cuidadosamente hasta alcanzar 4,0, mediante la adición lenta de HCl 6 M. Los sólidos precipitados se filtraron y se secaron en un horno de vacío para proporcionar 900 g de 2 como un sólido blanco (Rendimiento: 86,04 %). ^{1}H RMN (450 MHz, $CDCl_3$); δ = 2,78 (t, 2H; CH_2COOH); 3,70 (s, 3H; OCH_3); 4,18 (t, 2H; OCH_2); 6,78 (m, 4 H; Ar-H); ^{13}C RMN (112,5 MHz, $CDCl_3$): δ = 34,703 (CH_2COOH); 55,925 (OCH_3); 64,088 (OCH_2); 114,855 (CH_3OCCH); 115,984 (CH_2OCCH); 152,723 (CH_3OC); 154,302 (CH_2OC); 177,386 (COOH).

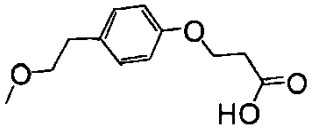
Ejemplo 1D2: Preparación de ácido 3-(4-(3-oxobutil)fenoxi)propanoico



Etapa 1: se calentó una mezcla de 4-(p-hidroxifenol)-2-butanona (1,032 g), Triton B (400 µL), acrilonitrilo (4 mL) y MeOH (0,8 mL) a 70 °C durante 20 horas. La mezcla se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y el disolvente se retiró hasta secarse. Se obtuvo 3-(4-(3-oxobutil)fenoxi)propanonitrilo como un sólido blanco (0,572 g) después de purificación mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo/hexano.

Etapa 2: Se suspendió 3-(4-(3-oxobutil)fenoxi)propanonitrilo (0,478 g) en HCl (37 %, 5 mL) y se colocaron en el reactor de microondas (T= 110 °C, 5 min). La mezcla se vertió sobre agua helada (20 g), se filtró y el sólido se lavó con agua (2 X 5 mL). Después de purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla de cloruro de metileno/metanol, se obtuvo ácido 3-(4-(3-oxobutil)fenoxi)propanoico como un sólido blanco (0,3 g). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 2,2 (s, 3H), 2,7 (t, 2H), 2,85 (m, 4H), 4,25 (t, 2H), 6,8 (d, 2H), 7,1 (d, 2H).

Ejemplo 1D3: Preparación de ácido 3-(4-(2-metoxietil)fenoxi)propanoico



Etapa 1: se agitó una mezcla de 4-(2-metoxi etil) fenol (1,547 g, 10,3 mmol), éster terc-butílico de ácido propiólico (1,367 g, 10,8 mmol) y N-metil morfolina (1,18 mL, 10,8 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se absorbió en SiO_2 (20 g) y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla de cloruro de metileno/hexano. El producto se obtuvo como una mezcla de dos a uno de isómeros (E)/ (Z)-3-(4-(2-metoxietil)fenoxi)acrilato de terc-butilo (2,0 g).

Etapa 2: Se suspendió (E)/(Z)-3-(4-(2-metoxietil)fenoxi)acrilato de terc-butilo (0,57 g) en una mezcla de THF (5 mL)/HCl (2 M, 5 mL) y se colocaron en el reactor de microondas (T = 100 °C, 15 segundos). Se retiró el THF mediante evaporación rotatoria y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (10 mL). Se obtuvo ácido (E)/(Z)-3-(4-(2-metoxietil)fenoxi)acrílico como un sólido blanco después de purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo.

Etapa 3: Se disolvió ácido (E)/(Z)-3-(4-(2-metoxietil)fenoxi)acrílico (0,3 g) en EtOH (10 mL) y se agregó Pd/C (5 %, tipo Degussa E101, 40 mg). La mezcla se hidrogenó a presión atmosférica durante 2 horas y luego se filtró y el disolvente se retiró hasta secarse. Después de purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo, se obtuvo el ácido 3-(4-(2-metoxietil)fenoxi)propanoico como un sólido blanco (0,236 g). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 2,85 (t, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,1 (d, 2H).

Ejemplo 1D4: Preparación de 3-(4-(3-metilbutanoil)fenoxi)propanoico

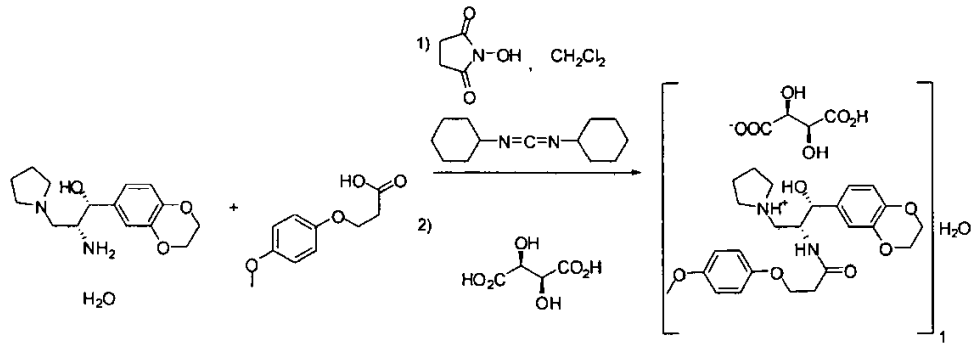
Etapa 1: Se disolvió ácido 3-fenoxipropiónico (5,0 g, 30 mmol) en MeOH (12 mL) y se agregó H_2SO_4 (18 M, 3 gotas). La mezcla se colocó en el reactor de microondas (T: 140 °C, t: 5 min). El disolvente se evaporó, la mezcla se dividió en EtOAc (30 mL) y NaOH (2N, 20 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar 3-fenoxipropanoato de metilo (5,0 g, 27,7 mmol, 92,5 %).

Etapa 2: se agregó cloruro de aluminio (1,1 g, 8,34 mmol) a una disolución fría (0 °C) de 3-fenoxipropanoato de metilo (1,0 g, 5,56 mmol) y cloruro de terc-butilacetilo (1,25 mL, 8,34 mmol) en CH_2Cl_2 (9 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se diluyó con EtOAc (30 mL) y luego se lavó con agua (2 X 20 mL). La fase orgánica se retiró y se purificó con cromatografía en sílice utilizando un gradiente de hexanos/EtOAc (100:0→ 0:100) para proporcionar 3-fenoxipropanoato de metilo (600 mg, 2,27 mmol, 40 %).

Etapa 3: se colocó una disolución de 3-fenoxipropanoato de metilo (200 mg, 0,76 mmol) en 2 mL de HCl (37 %) en un reactor de microondas (T: 120 °C, t: 5 min). La mezcla se vertió sobre agua helada (2g) y se lavó con EtOH (3 X10 mL). La fase orgánica se combinó y se evaporó. El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de hexanos/EtOAc (100:0→ 0:100) para proporcionar el ácido 3-(4-(3-metilbutanoil)fenoxi)propanoico (120 mg, 0,48 mmol, 63 %).

Ejemplo E. Preparación de análogos de amida

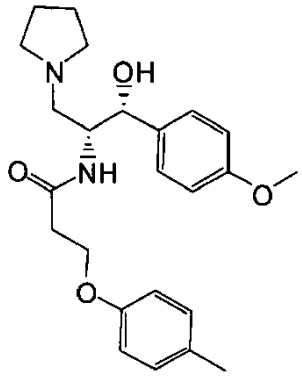
Ejemplo 1E1. Preparación de hemihidrato del Compuesto 163 *N*-[2-hidroxi-2-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-pirrolidin-1-ilmetil-etil]-3-(4-metoxi-fenoxi)-propionamida



(Esquema 1A)

Se preparó el Compuesto 163 siguiendo el Esquema 1A que se indicó anteriormente. Se combinaron ácido 3-(4-metoxifenoxi)propanoico (véase el Ejemplo 1D1, 34,47 g, 169 mmol, 96 % de pureza mediante HPLC), DCC (34,78 g, 169 mmol) y N-hidroxisuccinimida (19,33, 169 mmol) como polvos secos y se agregó cloruro de metileno (500 mL). La suspensión se agitó mecánicamente durante toda la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. El análisis por HPLC exhibió una conversión completa del ácido en el éster de NHS (éster de N-hidroxi succinilo). A la mezcla se agregó la amina de la etapa 5 (50 g, 169 mmol) y se continuó la agitación durante 2,5 horas. La HPLC exhibió la conversión en el producto y la pérdida del éster de NHS y la amina de la etapa 5. La mezcla de reacción se filtró al vacío en un embudo Büchner para retirar la urea DCC. La urea sólida se lavó con 500mL de cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, se colocaron en un embudo de separación y se trataron con 500mL de NaOH 1,0M. Las capas se separaron y la capa orgánica turbia se recargó en un embudo de separación y se trató con una disolución de HCl al 6 % (se ajustó hasta pH=0,03-0,34, 100mL de disolución). Se formaron dos capas transparentes. La disolución bifásica resultante se vertió en un matraz Erlenmeyer y se neutralizó cuidadosamente hasta un pH de 7,2-7,4 con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (aprox. 200mL de disolución). La capa orgánica se separó de la capa acuosa, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta proporcionar 83,6 g de un aceite amarillo (rendimiento teórico: 77,03 g). El aceite se disolvió en alcohol isopropílico (500mL) con calentamiento y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 1L equipado con un agitador mecánico y un manto de calentamiento. La disolución se calentó hasta alcanzar 50 °C y el agitador mecánico se fijó a una velocidad de 53-64 rpm. Se disolvió ácido tartárico (25,33 g, 168 mmol) en agua desionizada (50 mL) y se agregó a la disolución agitada a 50 °C. Luego de que la disolución pasó de blanca lechosa a transparente, se agregaron cristales de siembra a la mezcla y la cristalización comenzó de inmediato (la temperatura subió hasta 56 °C). Después de 20 minutos, la mezcla se dejó enfriar hasta una temperatura de 35 °C (el enfriamiento llevó 1,15 horas). El calentamiento se retiró y se dejó la solución en agitación durante 12 horas. La suspensión espesa resultante se filtró en un embudo Büchner. Todo el sólido restante en el matraz se lavó hacia el embudo utilizando alcohol isopropílico helado (100mL). El material se transfirió a una bandeja de secado y se calentó hasta alcanzar 48 °C en vacío durante 3 días (después de dos días el material pesaba 76 g y después de tres días pesaba 69,3 g). El sólido se analizó mediante LC y exhibió una pureza de 98,1 % (AUC), el análisis del disolvente residual exhibió que el material poseía 3472 ppm de alcohol isopropílico, y la DSC (calorimetría de barrido diferencial) exhibió un punto de fusión de 134,89 °C. Se recogió un total de 69,3 g de sólido blanco (65,7 % de rendimiento general). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 1,8 (M, 4H), 2,4-2,6 (m, 4H), 2,6 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,8 (m, 2H), 3,86 (2, 2H), 4,18 (s a, 5H), 4,6 (s, 1H), 6,6-6,8(m, 7 H), 7,8 (d, 1H); MS para $C_{29}H_{40}N_2O_{13}$ m/z 457,3 [M+H] para el pico principal (base libre).

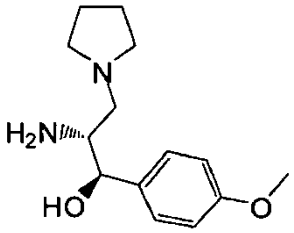
Ejemplo 1E2. Preparación del Compuesto 247: N-((1R, 2R)-1-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)ipropan-2-il)-3-(p-toliloxi)propanamida.



El Compuesto 247 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1 utilizando (1R, 2R)-2-amino-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol como la amina.

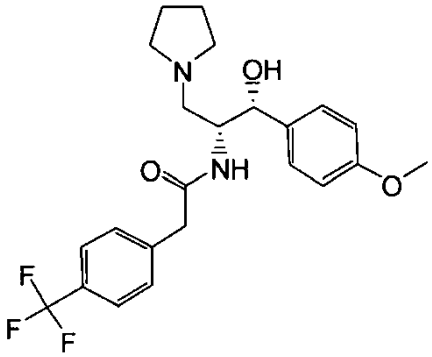
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,75 (a, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,65 (a, 6H), 2,85 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,1 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 5,05 (sd, 1H), 6,5 (a, 1H), 6,8 (m, 4H), 7,1 (d, 2H), 7,2 (d, 2H). M/Z para $C_{24}H_{32}N_2O_4$ $[M-H]^-$ = 413.

Se preparó (1R, 2R)-2-amino-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol como la amina mediante los procedimientos descritos a continuación:



Una mezcla de (1R, 2R)-1-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de bencilo (0,10 g, 0,26 mmol) y Pd/C (5 %, 21 mg) en EtOH (1 mL)/HCl (1 M, 50 µL) se desgasificó y se agregó gas hidrógeno. La mezcla se hidrogenó a presión atmosférica durante dos horas. La mezcla se filtró sobre celite y el disolvente se retiró hasta secarse. El producto se obtuvo como un aceite incoloro (63,5 mg, 85 % de rendimiento).

Ejemplo 1E3. Preparación del Compuesto 251: N-((1R, 2R)-1-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida.

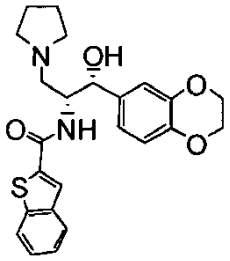


El Compuesto 251 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1 utilizando (1R, 2R)-2-amino-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol como la amina (véase el Ejemplo 1E1).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,75 (a, 4H), 2,55 (a, 4H), 2,85 (m, 2H), 3,5 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,2 (m, 1H), 5,05 (sd, 1H), 5,8 (d, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,55 (d, 2H). M/Z para $C_{23}H_{27}F_3N_2O_3$ $[M-H]^-$ = 437.

Ejemplo 1E4. Preparación del compuesto 5: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida

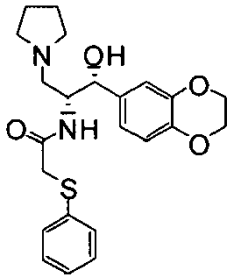
El Compuesto 5 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,8 (a, 4H), 2,7 (a, 4H), 3,0 (m, 2H), 4,25 (s, 4H), 4,45 (m, 1H), 5,05 (sd, 1H), 6,6 (a, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,7 (s, 1H), 7,85 (m, 2H). M/Z para $C_{24}H_{26}N_2O_4S$ $[M-H]^-$ = 439.

Ejemplo 1E5. Preparación del Compuesto 11: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(feniltio)acetamida

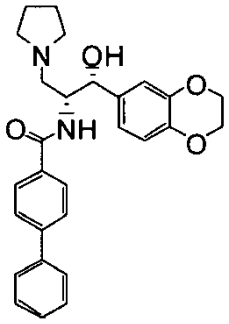
El Compuesto 11 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,7 (a, 4H), 2,5 (a, 4H), 2,8 (a, 2H), 3,6 (c, 2H), 4,1,5 (m, 1H), 4,2 (s, 4H), 5,9 (sd, 1H), 6,7 (m, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,2 (m, 7H). M/Z para $C_{23}H_{28}N_2O_4S$ $[M-H]^-$ = 429.

Ejemplo 1E6. Preparación del Compuesto 12: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)bifenil-4-carboxamida

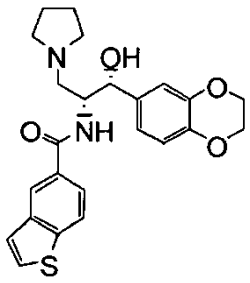
El Compuesto 12 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,8 (a, 4H), 2,7 (a, 4H), 3,0 (m, 2H), 4,25 (s, 4H), 4,4 (a, 1H), 5,05 (sd, 1H), 6,6 (sd, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,6 (m, 4H), 7,75 (m, 2H). M/Z para $C_{28}H_{30}N_2O_4$ $[M-H]^-$ = 459.

Ejemplo 1E7. Preparación del Compuesto 19: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)benzo[b]tiofeno-5-carboxamida

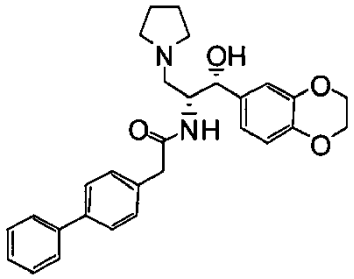
El Compuesto 19 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (d_6-dmso, 400 mHz, ppm); 1,6 (a, 4H), 2,4 (a, 5H), 2,65 (m, 1H), 4,15 (s, 4H), 4,25 (m, 1H), 4,75 (sd, 1H), 5,6 (a, 1H), 6,7 (m, 3H), 7,5 (sd, 1H), 7,7 (sd, 1H), 7,8 (sd, 1H), 7,85 (sd, 1H), 8,0 (sd, 1H), 8,2 (s, 1H). M/Z para $C_{24}H_{26}N_2O_4S$ [M-H]- = 439.

Ejemplo 1E8. Preparación del Compuesto 23: 2-(bifenil-4-yl)-N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida

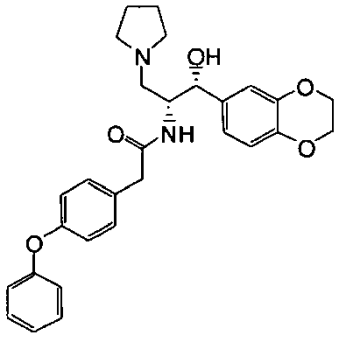
El Compuesto 23 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,7 (a, 4H), 2,5 (a, 4H), 2,8 (d, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,2 (m, 5H), 4,85 (sd, 1H), 5,95 (a, 1H), 6,6 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,2 (sd, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,5 (st, 2H), 7,6 (m, 4H). M/Z para $C_{29}H_{32}N_2O_4$ $[M-H]^-$ = 473

Ejemplo 1E9. Preparación del Compuesto 24: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(4-fenoxifenil)acetamida

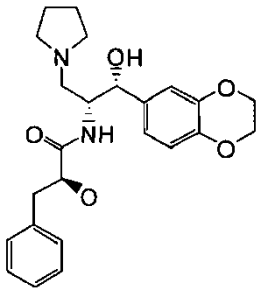
El Compuesto 24 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,8 (a, 4H), 2,6 (a, 4H), 2,8 (sd, 2H), 3,45 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,25 (s, 4H), 4,85 (sd, 1H), 5,9 (a, 1H), 6,6 (m, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,8 (m, 1H), 7,15 (m, 7H), 7,4 (m, 2H). M/Z para $C_{29}H_{32}N_2O_5$ $[M-H]^-$ = 489.

Ejemplo 1E10. Preparación del Compuesto 25: (S)-N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-hidroxi-3-fenilpropanamida

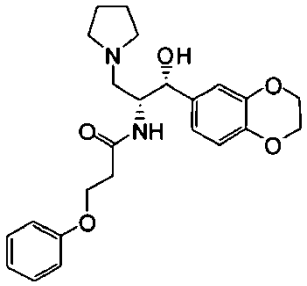
El Compuesto 25 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,8 (a, 4H), 2,65 (a, 7H), 3,1 (dd, 2H), 4,2 (m, 6H), 4,8 (sd, 1H), 6,6 (m, 1H), 6,8 (m, 3H), 7,3 (m, 5H). M/Z para $C_{24}H_{30}N_2O_5$ $[M-H]^-$ = 427.

Ejemplo 1E11. Preparación del Compuesto 27: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-fenoxipropanamida

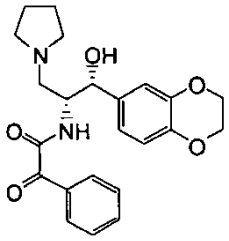
El Compuesto 27 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,8 (a, 4H), 2,7 (a, 6H), 2,9 (m, 2H), 4,2 (m, 7H), 4,95 (sd, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,85 (m, 3H), 6,95 (t, 1H), 7,2 (m, 3H). M/Z para $C_{24}H30N_2O_5$ $[M-H]^-$ = 427.

Ejemplo 1E12. Preparación del Compuesto 31: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-oxo-2-fenilacetamida

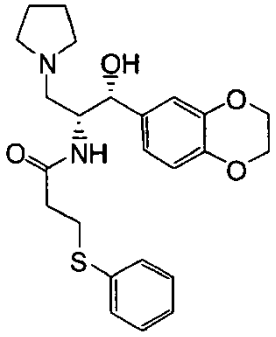
El Compuesto 31 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,8 (a, 4H), 2,8 (a, 4H), 3,0 (m, 2H), 4,2 (s, 4H), 4,3 (m, 1H), 5,05 (sd, 1H), 6,8 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,6 (t, 1H) 8,2 (d, 2H). M/Z para $C_{23}H_{26}N_2O_5$ $[M-H]^-$ = 411.

Ejemplo 1E13. Preparación del Compuesto 32: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(feniltio)propanamida

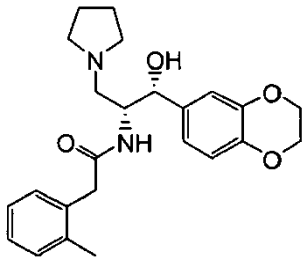
El Compuesto 32 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,8 (a, 4H), 2,4 (t, 2H), 2,7 (a, 4H), 2,8 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 4,2 (m, 5H), 4,9 (sd, 1H), 5,95 (a, 1H), 6,8 (m, 3H), 7,2 (m, 1H), 7,3 (m, 3H). M/Z para $C_{24}H_{30}N_2O_4S$ $[M-H]^-$ = 443.

Ejemplo 1E14. Preparación del Compuesto 35: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-o-tolilacetamida

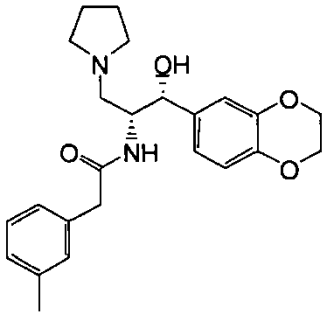
El Compuesto 35 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,7 (a, 4H), 2,1 (s, 3H), 2,5 (a, 4H), 2,75 (m, 2H), 3,5 (s, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,25 (s, 4H), 4,8 (sd, 1H), 5,75 (a, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (m, 3H). M/Z para $C_{24}H_{30}N_2O_4$ $[M-H]^-$ = 411.

Ejemplo 1E15. Preparación del Compuesto 36: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-m-tolilacetamida

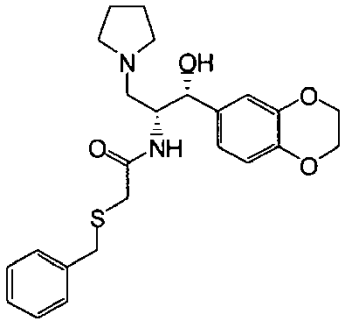
El Compuesto 36 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,7 (a, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,5 (a, 4H), 2,75 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,25 (s, 4H), 4,85 (sd, 1H), 5,8 (a, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,75 (m, 2H), 6,9 (d, 2H), 7,1 (sd, 1H), 7,2 (m, 1H). M/Z para $C_{24}H_{30}N_2O_4$ $[M-H]^-$ = 411.

Ejemplo 1E16. Preparación del Compuesto 39: 2-(benciltio)-N-((1R, 2R)1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida

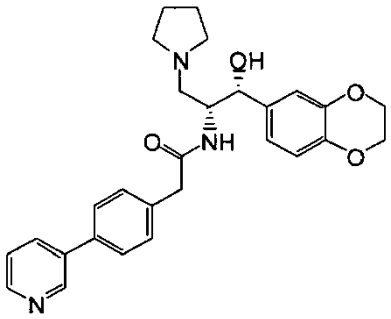
El Compuesto 39 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,8 (a, 4H), 2,7 (a, 4H), 2,9 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,3 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 4,2 (m, 5H), 5,05 (sd, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,1 (sd, 2H), 7,3 (m, 3H). M/Z para $C_{24}H_{30}N_2O_4S$ $[M-H]^-$ = 443.

Ejemplo 1E17. Preparación del Compuesto 47: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(4-(piridin-3-il)fenil)acetamida

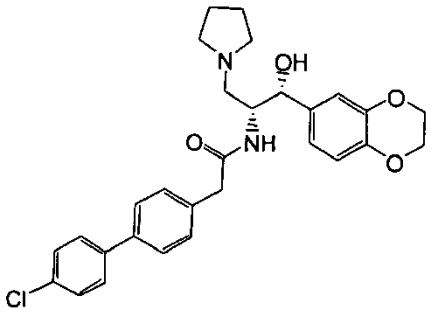
El Compuesto 47 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,7 (a, 4H), 2,6 (a, 4H), 2,8 (sd, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,85 (sd, 1H), 5,85 (a, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,25 (d, 3H), 7,4 (m, 1H), 7,6 (sd, 2H), 7,9 (sd, 1H), 8,6 (sd, 1H), 8,85 (s, 1H). M/Z para $C_{28}H_{31}N_3O_4$ $[M-H]^-$ = 474.

Ejemplo 1E18. Preparación del Compuesto 48: 2-(4'-clorobifenil-4-il)-N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida

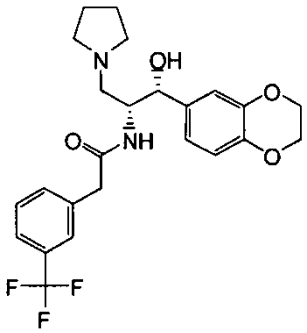
El Compuesto 48 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,75 (a, 4H), 2,55 (a, 4H), 2,8 (sd, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,85 (sd, 1H), 5,8 (a, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,55 (sd, 4H). M/Z para $C_{29}H_{31}ClN_2O_4$ $[M-H]^-$= 508.

Ejemplo 1E19. Preparación del Compuesto 51: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida

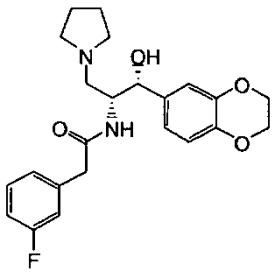
El Compuesto 51 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,7 (a, 4H), 2,55 (a, 4H), 2,8 (sd, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,25 (s, 4H), 4,85 (sd, 1H), 5,8 (a, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,55 (sd, 1H). M/Z para $C_{24}H_{27}F_3N2O_4$ $[M-H]^-$ = 465.

Ejemplo 1E20. Preparación del Compuesto 53: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(3-fluorofenil)acetamida

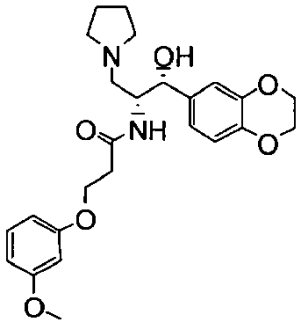
El Compuesto 53 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,7 (a, 4H), 2,55 (a, 4H), 2,8 (sd, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,25 (s, 4H), 4,85 (sd, 1H), 5,8 (a, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,0 (t, 1H), 7,3 (sc, 1H). M/Z para $C_{23}H_{27}FN_2O_4$ $[M-H]^-$ = 415.

Ejemplo 1E21. Preparación del Compuesto 54: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(3-metoxifenoxi)propanamida

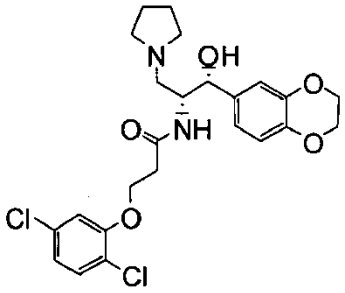
El Compuesto 54 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,7 (a, 4H), 2,65 (a, 6H), 2,85 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,2 (m, 7H), 4,95 (sd, 1H), 6,45 (m, 4H), 6,75 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,2 (t, 1H). M/Z para $C_{25}H_{32}N_2O_6$ $[M-H]^-$ = 457.

Ejemplo 1E22. Preparación del Compuesto 55: 3-(2,5-diclorofenoxi)-N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)propanamida

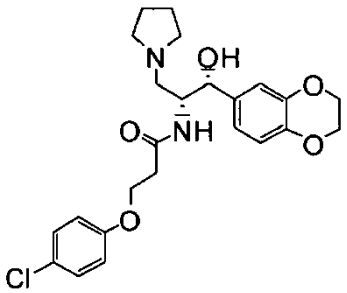
El Compuesto 55 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,8 (a, 4H), 2,65 (a, 6H), 2,8 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,25 (m, 6H), 4,95 (sd, 1H), 6,3 (a, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,8 (s, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,25 (m, 1H). M/Z para $C_{24}H_{28}Cl_2N_2O_5$ $[M-H]^-$ = 496.

Ejemplo 1E23. Preparación del Compuesto 57: 3-(4-clorofenoxi)-N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)propanamida

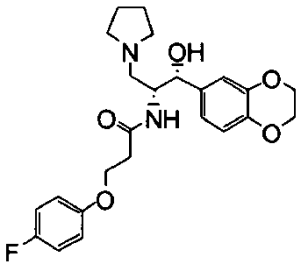
El Compuesto 57 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,75 (a, 4H), 2,65 (a, 6H), 2,8 (m, 2H), 4,2 (m, 7H), 4,95 (sd, 1H), 6,3 (a, 1H), 6,8 (m, 5H), 7,2 (m, 2H). M/Z para $C_{24}H_{29}ClN_2O_5$ $[M-H]^-$ = 461.

Ejemplo 1E24. Preparación del Compuesto 58: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-fluorofenoxi)propanamida

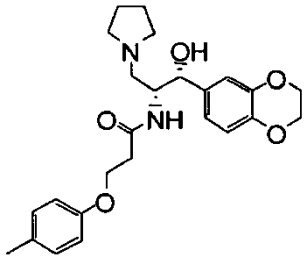
El Compuesto 58 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,75 (a, 4H), 2,65 (a, 6H), 2,8 (m, 2H), 4,2 (m, 7H), 4,95 (sd, 1H), 6,4 (a, 1H), 6,8 (m, 5H), 7,0 (m, 2H). M/Z para $C_{24}H_{29}FN_2O_5$ $[M-H]^-$ = 445.

Ejemplo 1E25. Preparación del Compuesto 59: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-(propan-2-il)-3-(p-toliloxi)propanamida

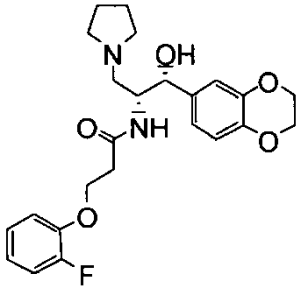
El Compuesto 59 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,75 (a, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,65 (a, 6H), 2,8 (m, 2H), 4,2 (m, 7H), 4,95 (sd, 1H), 6,45 (a, 1H), 6,75 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 7,1 (m, 2H). M/Z para $C_{25}H_{32}N_2O_5$ $[M-H]^-$ = 441.

Ejemplo 1E26. Preparación del Compuesto 60: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(2-fluorofenoxi)propanamida

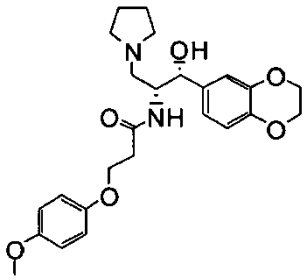
El Compuesto 60 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,75 (a, 4H), 2,65 (a, 6H), 2,75 (m, 2H), 4,2 (m, 7H), 4,95 (sd, 1H), 6,35 (a, 1H), 6,7 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,05 (m, 2H). M/Z para $C_{24}H_{29}FN_2O_5$ $[M-H]^-$ = 445.

Ejemplo 1E27 Preparación del Compuesto 61: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-metoxifenoxi)propanamida

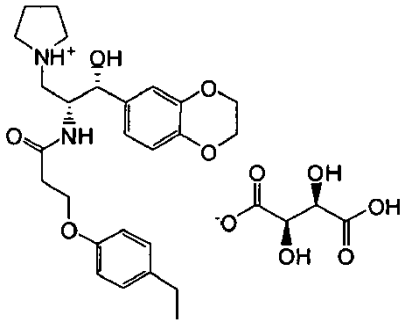
El Compuesto 61 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,75 (a, 4H), 2,65 (a, 6H), 2,75 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,1 (m, 2H), 4,2 (a, 5H), 4,95 (sd, 1H), 6,45 (a, 1H), 6,8 (m, 7H). M/Z para $C_{25}H_{32}N_2O_6$ $[M-H]^-$ = 457.

Ejemplo 1E28. Preparación del Compuesto 188: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-etilfenoxi)propanamida (2R, 3R)-2,3-dihidroxisuccinato

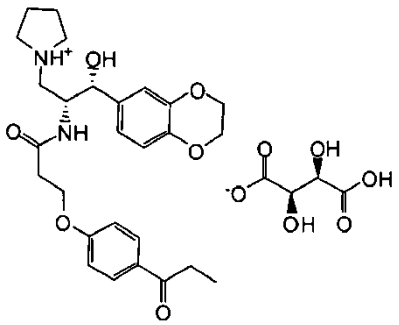
El Compuesto 188 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (D_2O, 400 mHz, ppm); 0,93 (t, 3H), 1,75 (a, 2H), 1,86 (a, 2H), 2,35 (c, 2H), 2,4 (a, 2H), 2,9 (a, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,4 (a, 2H), 3,9 (a, 6H), 4,3 (a, 3H), 4,6 (a, 1H), 6,6 (m, 5H), 7,0 (d, 2H). M/Z para $C_{26}H_{34}N_2O_5 \cdot C_4H_6O_6$ $[M-H]^-$ = 454.

Ejemplo 1E29. Preparación del Compuesto 189: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-propionilfenoxi)propanamida(2R, 3R)-2,3-dihidroxisuccinato

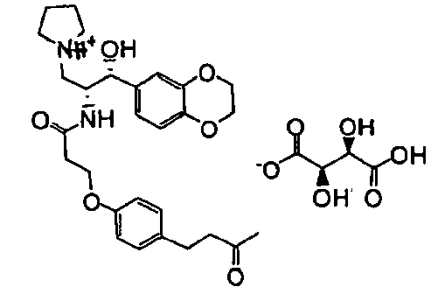
El Compuesto 189 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (D_2O, 400 mHz, ppm); 0,93 (t, 3H), 1,75 (a, 2H), 1,86 (a, 2H), 2,45 (a, 2H), 2,8 (c, 2H), 2,9 (a, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,4 (a, 2H), 3,9 (a, 6H), 4,3 (a, 3H), 4,6 (a, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,5 (d, 2H), 6,7 (d, 2H), 7,7 (d, 2H). M/Z para $C_{27}H_{34}N_2O_6$ $C_4H_6O_6$ $[M-H]^-$ = 483.

Ejemplo 1E30. Preparación del Compuesto 193: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-(3-oxobutil)fenoxi)propanamida (2R, 3R)-2,3-dihidroxisuccinato

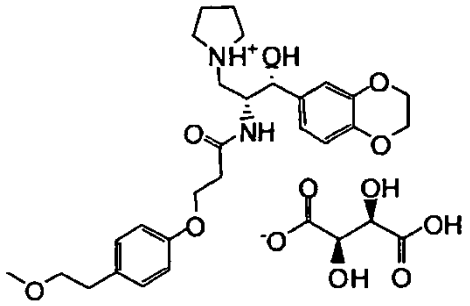
El Compuesto 193 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (D_2O, 400 mHz, ppm); 1,75 (a, 2H), 1,86 (a, 2H), 1,94 (s, 3H), 2,45 (a, 2H), 2,6 (m, 4H), 2,9 (a, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,4 (a, 2H), 3,9 (a, 6H), 4,3 (a, 3H), 4,6 (a, 1H), 6,6 (m, 5H), 7,0 (d, 2H). M/Z para $C_{28}H_{36}N_2O_6 \cdot C_4H_6O_6$ $[M-H]^-$ = 497.

Ejemplo 1E31. Preparación del Compuesto 202: N-((1R, R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-(2-metoxietil)fenoxi)propanamida (2R, R)-2,3-dihidroxisuccinato

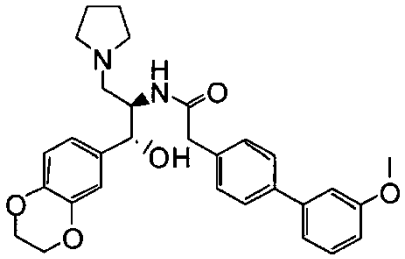
El Compuesto 202 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (D_2O, 400 mHz, ppm); 1,75 (a, 2H), 1,86 (a, 2H), 2,45 (a, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,9 (a, 2H), 3,1 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,4 (a, 4H), 3,9 (a, 6H), 4,3 (a, 3H), 4,6 (a, 1H), 6,6 (m, 5H), 7,0 (d, 2H). M/Z para $C_{27}H_{36}N_2O_6 \cdot C_4H_6O_6$ $[M-H]^-$ = 485.

Ejemplo 1E32. Preparación del Compuesto 63: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(3'-metoxibifenil-4-il)acetamida

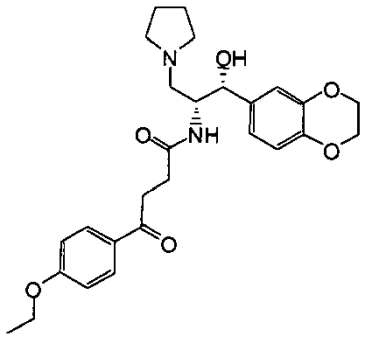
El Compuesto 63 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,7 (a, 4H), 2,5 (a, 4H), 2,75 (m, 2H), 3,5 (a, 2H), 3,9 (sd, 3H), 4,2 (m, 5H), 4,95 (sd, 1H), 5,9 (a, 1H), 6,5-7,6 (m, 11H). M/Z para $C_{30}H_{34}N_2O_5$ $[M-H]^-$ = 503.

Ejemplo 1E33. Preparación del Compuesto 127: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)4-(4-etoxifenil)-4-oxobutanamida

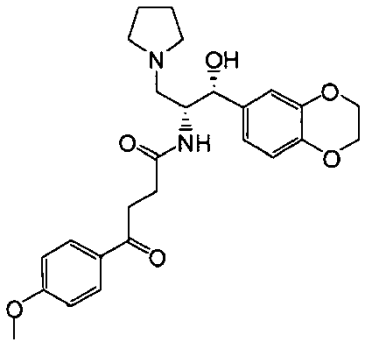
El Compuesto 127 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,4 (t, 3H), 1,8 (a, 4H), 2,7 (a, 6H), 3,2 (m, 2H), 4,05 (c, 2H), 4,2 (m, 2H), 4,25 (m, 5H), 4,95 (sd, 1H), 6,05 (a, 1H), 6,9 (m, 5H), 7,95 (d, 2H). M/Z para $C_{27}H_{34}N_2O_6$ $[M-H]^-$ = 483.

Ejemplo 1E34. Preparación del Compuesto 154: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanamida

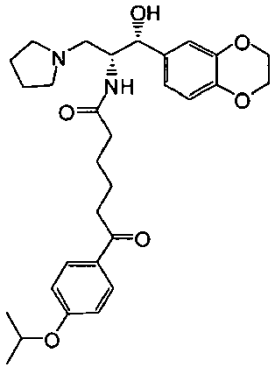
El Compuesto 154 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,8 (a, 4H), 2,7 (a, 6H), 3,2 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,9 (s, 3 H), 4,2 (m, 5H), 4,95 (sd, 1H), 6,05 (a, 1H), 6,9 (m, 5H), 7,95 (d, 2H). M/Z para $C_{26}H_{32}N_2O_6$ $[M-H]^-$ = 469.

Ejemplo 1E35. Preparación del Compuesto 181: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(4-isopropoxifenil)-6-oxohexanamida

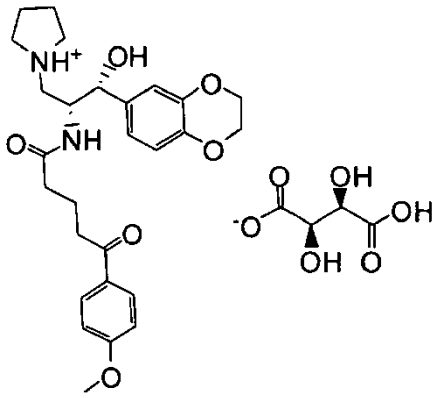
El Compuesto 181 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,4 (d, 6H), 1,8 (a, 8H), 2,15 (a, 2H), 2,8 (a, 10H), 4,25 (m, 5H), 4,65 (m, 1H), 4,95 (sd, 1H), 6,05 (a, 1H), 6,9 (m, 5H), 7,95 (d, 2H). M/Z para $C_{30}H_{40}N_2O_6$ $[M-H]^-$ = 525.

Ejemplo 1E36. Preparación del Compuesto 191: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanamida (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato

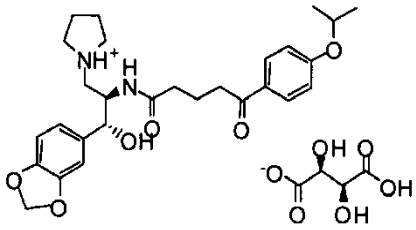
El Compuesto 191 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (D_2O, 400 mHz, ppm); 1,40 (a, 1H), 1,53 (a, 1H), 1,75 (a, 2H), 1,91 (a, 2H), 1,98 (m, 1H), 2,15 (m, 1H) 2,45 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,35 (dd, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,68 (a, 5H), 3,77 (a, 2H), 4,3 (a, 3H), 4,68 (a, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,65 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,63 (d, 2H). M/Z para $C_{27}H_{34}N_2O_6 \cdot C_4H_6O_6$ [M-H] = 483

Ejemplo 1E37. Preparación del Compuesto 265: N-((1R, 2R)-1-(benzo[δ][1,3]dioxol-5-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-5-(4-isopropoxifenil)-5-oxopentanamida (2S, 3S)-2,3-dihidroxisuccinato

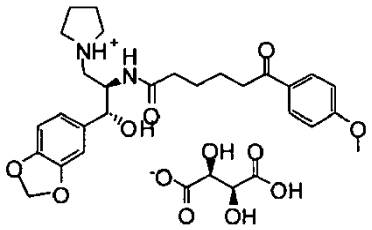
El Compuesto 265 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,30 (sd, 6H), 1,70-1,85 (m, 2H), 2,04 (a, 4H), 2,09-2,26 (m, 2H), 2,64-2,82 (m, 2H), 3,31-3,48 (m, 5H), 4,37 (s, 2H), 4,43 (a, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,71 (sd, 1H), 5,76 (s, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,82-6,95 (m, 4H), 7,84 (d, 2H); MS para $C_{28}H_{36}N_2O_6 \cdot C_4H_6O_6$: $[M-H]^-$ 645.

Ejemplo 1E38. Preparación del Compuesto 267: N-((1R, 2R)-1-(benzo[δ][1,4]dioxol-5-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(4-metoxifenil)-6-oxohexanamida (2S, 3S)-2,3-dihidroxisuccinato

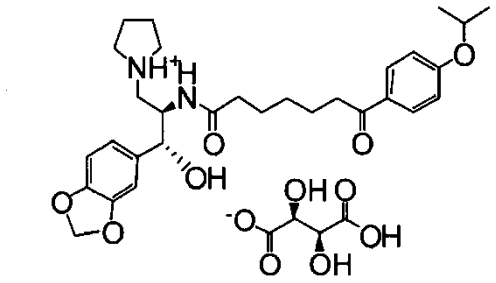
El Compuesto 267 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,49 (a, 4H), 2,03 (a, 4H), 2,89 (t, 2H), 3,33-3,46 (m, 6H), 3,84 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 4,43 (d, 1H), 4,76 (a, 1H), 5,81 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,92 (d, 2H); MS para $C_{27}H_{34}N_2O_6 \cdot C_4H_6O_6$: $[M-H]^-$ 633.

Ejemplo 1E39. Preparación del Compuesto 268: N-((1R, 2R)-1-(benzo[δ][1,3]dioxol-5-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-7-(4-isopropoxifenil)-7-oxoheptanamida (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato

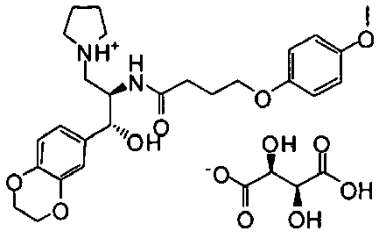
El Compuesto 268 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,15-1,18 (m, 2H), 1,30 (d, 6H), 1,40-1,45 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 2H), 2,03 (a, 4H), 2,12-2,17 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 3,33-3,48 (m, 5H), 4,38 (s, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,78 (d, 1H), 5,83 (d, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,90 (d, 2H); MS para $C_{30}H_{40}N_2O_6 \cdot C_4H_{\ 6}O_6$: $[M-H]^-$ 675.

Ejemplo 1E40. Preparación del Compuesto 197: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-4-(4-metoxifenoxi)butanamida (2S, 3S)-2,3-dihidroxisuccinato

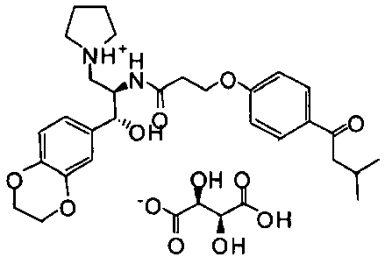
El Compuesto 197 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,78-1,91 (m, 2H), 2,00 (a, 4H), 2,32 (t, 2H), 3,33-3,47 (m, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 4,11 (a, 4H), 4,37 (s, 2H), 4,41 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 6,69-6,86 (m, 7H); MS para $C_{26}H_{34}N_2O_6 \cdot C_4H_6O_6$: $[M-H]^-$ 621.

Ejemplo 1E41. Preparación del Compuesto 187: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-(3-metilbutanoil)fenoxi)propanamida (2S, 3S)-2,3-dihidroxisuccinato

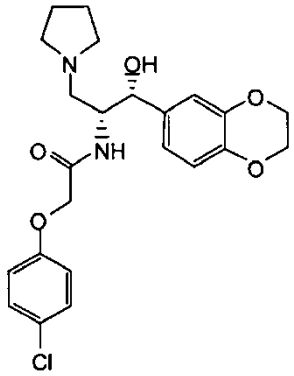
El Compuesto 187 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 0,95 (d, 6H), 2,00 (a, 4H), 2,17 (m, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,78 (d, 2H), 3,34-3,44 (m, 5H), 4,12-4,17 (m, 6H), 4,40 (s, 2H), 4,45 (d, 1H), 4,73 (sd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,91 (d, 2H); MS para $C_{29}H_{38}N_2O_6 \cdot C_4H_6O_6$: $[M-H]^-$ 661.

Ejemplo 1E42. Preparación del Compuesto 83: 2-(4-clorofenoxi)-N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida

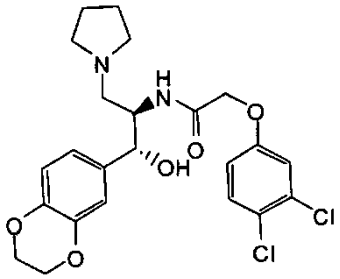
El Compuesto 83 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,76 (a, 4H), 2,63 (a, 4H), 2,78 (dd, 1H), 2,89 (dd, 1H), 4,24 (s, 4H), 4,27 (a, 1H), 4,36 (c, 2H), 4,94 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,77-6,82 (m, 4H), 6,86 (d, 1H), 7,24 (s, 1H); MS para $C_{23}H_{27}ClN_2O_5$: $[M-H]^-$ 447.

Ejemplo 1E43. Preparación del Compuesto 87: 2-(3,4-diclorofenoxi)-N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida

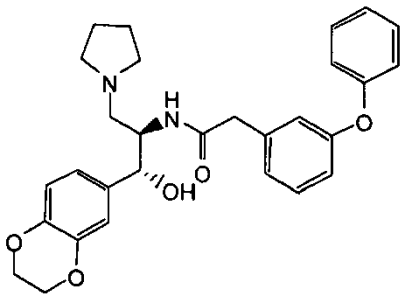
El Compuesto 87 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,78 (a, 4H), 2,67 (a, 4H), 2,79 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 4,25 (a, s, 5H), 4,35 (c, 2H), 4,95 (d, 1H), 6,71-6,84 (m, 5H), 7,01 (d, 1H), 7,34 (d, 1H); MS para $C_{23}H_{26}Cl_2N_2O_5$: $[M-H]^-$ 482.

Ejemplo 1E44. Preparación del Compuesto 86: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(3-fenoxifenil)acetamida

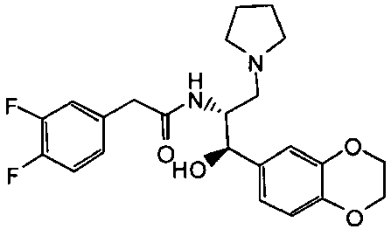
El Compuesto 86 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,72 (a, 4H), 2,57 (a, 4H), 2,75-2,80 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 4,11-4,13 (m, 1H), 4,23 (s, 4H), 4,84 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,80 (a, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H); MS para $C_{29}H_{32}N_2O_5$: $[M-H]^-$ 489.

Ejemplo 1E45. Preparación del Compuesto 280: 2-(3,4-difluorofenil)-N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida

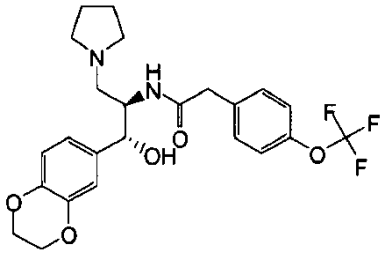
El Compuesto 280 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,80 (a, 4H, 2,68 (a, 4H), 2,84 (d, 2H), 3,45 (s, 2H), 4,17 (m, 1H), 4,25 (s, 4H), 4,88 (d, 1H), 5,88 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,13 (c, 1H); MS para $C_{23}H_{26}F_2N_2O_4$: [M-H]' 434.

Ejemplo 1E46. Preparación del Compuesto 103: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida

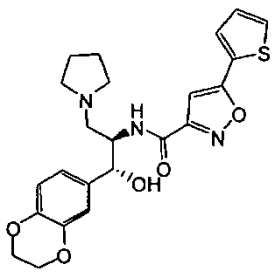
El Compuesto 103 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,65 (a, 4H), 2,48 (a, 4H), 2,69 (d, 2H), 3,40 (s, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,17 (s, 4H), 4,80 (s, 1H), 5,84 (t, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,10 (t, 3H); MS para $C_{24}H_{27}F_3N_2O_5$: [M-H]' 481.

Ejemplo 1E47. Preparación del Compuesto 90: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-5-(tiofen-2-il)isoxazol-3-carboxamida

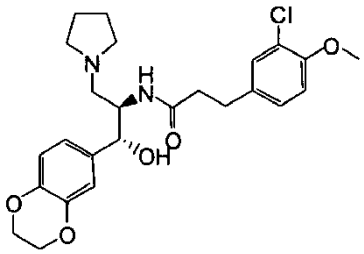
El Compuesto 90 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,82 (a, 4H), 2,73-2,81 (m, 4H), 2,89-2,93 (m, 1H), 3,02-3,07 (m, 1H), 4,23 (s, 4H), 4,41 (a, 1H), 5,07 (s, 1H), 5,30 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,83 (t, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,12-7,14 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,52 (d, 1H); MS para $C_{23}H_{25}N_3O_5S$: $[M-H]^-$ 456.

Ejemplo 1E48. Preparación del Compuesto 92: 3-(3-cloro-4-metoxifenil)-N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)propanamida

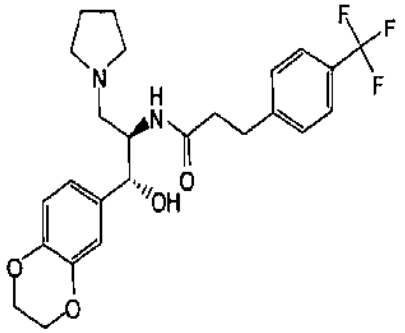
El Compuesto 92 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,77 (a, 4H), 2,38 (t, 2 H), 2,60 (a, 4H), 2,8 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 4,20 (a, 1H), 4,24 (s, 4H), 4,87 (s, 1H), 5,80 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,8 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,18 (s, 1H); MS para $C_{25}H_{31}ClN_2O_5$: $[M-H]^-$ 475.

Ejemplo 1E49. Preparación del Compuesto 96: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamida

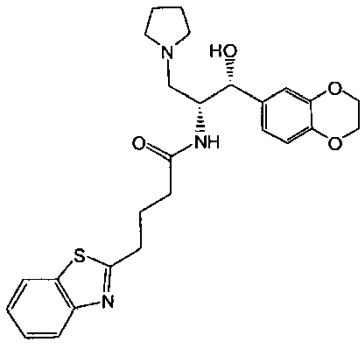
El Compuesto 96 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,73 (a, 4H), 2,4 (m, 2H), 2,53 (m, 4H), 2,7 (m, 2H), 2,90-2,97 (m, 2H), 4,17 (a, 1H), 4,23 (s, 4H), 4,89 (s, 1H), 5,83 (a, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,50 (d, 2H); MS para $C_{25}H_{29}F_3N_2O_5$: [M-H]' 479.

Ejemplo 1E50. Preparación del Compuesto 101: 4-(benzo[d]tiazol-2-il)-N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)butanamida

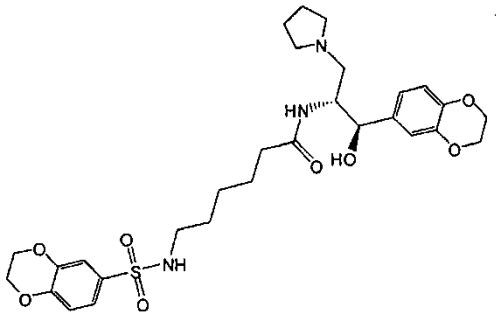
El Compuesto 101 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,77 (a, 4H), 2,10-2,15 (m, 2H), 2,24-2,27 (m, 2H), 2,64-2,67 (m, 4H), 2,79-2,83 (m, 2H), 3,02 (t, 2H), 4,18 (s, 4H), 4,26 (a, 1H), 4,92 (d, 1H), 6,12 (a, 1H), 6,75-6,81 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,92 (d, 1H); MS para $C_{26}H_{31}N_3O_4S$: $[M-H]^-$ 482.

Ejemplo 1E51. Preparación del Compuesto 102: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxo-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxina-6-sulfonamido)hexanamida

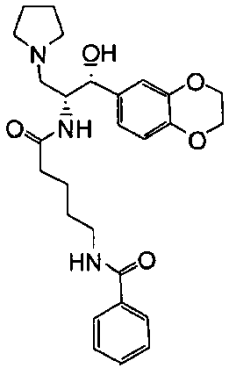
El Compuesto 102 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,15-1,20 (m, 2H), 1,38-1,50 (m, 4H), 1,77 (a, 4H), 2,08 (c, 2H), 2,63-2,66 (m, 4H), 2,79 (d, 2H), 2,87 (t, 2H), 4,2 (m, 9H), 4,91 (a, 1H), 5,93 (a, 1H), 6,77 (c, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,37 (s, 1H); MS para $C_{29}H_{39}N_3O_8S$: [M-H]' 590.

Ejemplo 1E52. Preparación del Compuesto 104: N-(5-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilamino)-5-oxopentil)benzamida

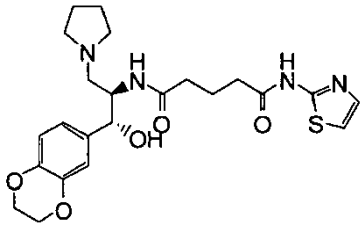
El Compuesto 104 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,47-1,52 (m, 2H), 1,59-1,69 (m, 2H), 1,77 (a, 4H), 2,15-2,21 (m, 2H), 2,62-2,65 (m, 4H), 2,81 (a, 2H), 3,30-3,42 (m, 2H), 4,19-4,23 (m, 5H), 4,94 (a, 1H), 5,98 (a, 1H), 6,76 (a, 1H), 6,78-6,86 (m, 3H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,80 (d, 2H); MS para $C_{27}H_{35}N_3O_5$: [M-H]' 482.

Ejemplo 1E53. Preparación del Compuesto 281: N1-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-N5-(tiazol-2-il)glutaramida

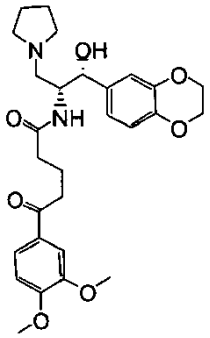
El Compuesto 281 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,74 (a, 4H), 1,97-2,03 (m, 2H), 2,20-2,26 (m, 2H), 2,40-2,45 (m, 2H), 2,64-2,68 (m, 5H), 2,88 (m 1H), 4,20 (s, 4H), 4,26-4,29 (m, 1H), 4,83 (d, 1H), 6,12 (a, 1H), 6,74-6,79 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,41 (d, 1H); MS para $C_{23}H_{30}N_4O_5S$: $[M-H]^-$ 475.

Ejemplo 1E54. Preparación del Compuesto 282: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-5-oxopentanamida

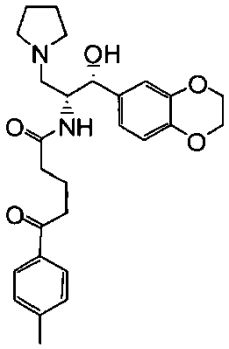
El Compuesto 282 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,76 (a, 4H), 1,92-2,00 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,60-2,65 (m, 4H), 2,70-2,95 (m, 4H), 3,93 (d, 6H), 4,17-4,23 (m, 5H), 4,90 (d, 1H), 5,96 (a, 1H), 6,75-6,79 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,55 (d, 1H); MS para $C_{28}H_{36}N_2O_7$: [M-H]' 513.

Ejemplo 1E55. Preparación del Compuesto 283: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-5-oxo-5-p-tolilpentanamida

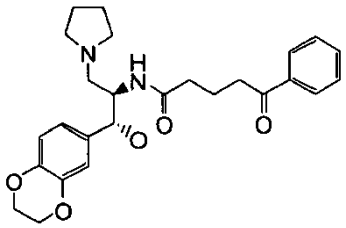
El Compuesto 283 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,77 (a, 4H), 1,96-2,02 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,63-2,80 (m, 4H), 2,82-2,95 (m, 4H), 4,18-4,23 (m, 5H), 4,91 (d, 1H), 5,94 (a, 1H), 6,74-6,77 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,81 (d, 2H); MS para $C_{27}H_{34}N_2O_5$: [M-H]' 467.

Ejemplo 1E56. Preparación del Compuesto 113: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-5-oxo-5-fenilpentanamida

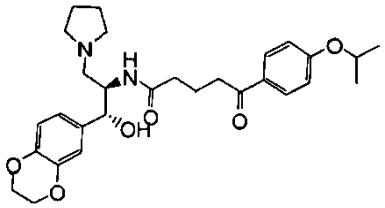
El Compuesto 113 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,76 (a, 4H), 1,95-2,01 (m, 2H), 2,22-2,25 (m, 2H), 2,62-2,63 (m, 4H), 2,78-2,95 (m, 4H), 4,17-4,22 (m, 5H), 4,91 (sd, 1H), 5,99 (a, 1H), 6,77 (st, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,44-7,58 (m, 3H), 7,92 (d, 2H); MS para $C_{26}H_{32}N_2O_5$: $[M-H]^-$ 453.

Ejemplo 1E57. Preparación del Compuesto 284: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-5-(4-isopropoxifenil)-5-oxopentanamida

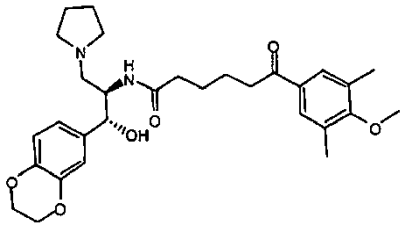
El Compuesto 284 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (d, 6H), 1,75 (a, 4H), 1,90-2,02 (m, 2H), 2,20-2,25 (m, 2H), 2,60-2,66 (m, 4H), 2,70-2,86 (m, 4H), 4,17 (s, 4H), 4,22 (a, 1H), 4,62-4,65 (m, 1H), 4,89 (sd, 1H), 6,07 (d, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,87 (d, 2H), 7,86 (d, 2H); MS para $C_{29}H_{38}N_2O_6$: $[M-H]^-$ 511.

Ejemplo 1E58. Preparación del Compuesto 140: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-6-oxohexanamida

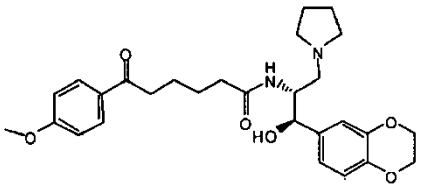
El Compuesto 140 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,61-1,63 (m, 4H), 1,77 (a, 4H), 2,16 (t, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,61-2,67 (m, 4H), 2,74-2,89 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,21 (a, 5H), 4,90 (sd, 1H), 5,93 (a, 1H), 6,75-6,82 (m, 2H), 6,85 (sd, 1H), 7,61 (s, 2H); MS para $C_{30}H_{40}N_2O_6$: $[M-H]^-$ 525.

Ejemplo 1E59. Preparación del Compuesto 141: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(4-metoxifenil)-6-oxohexanamida

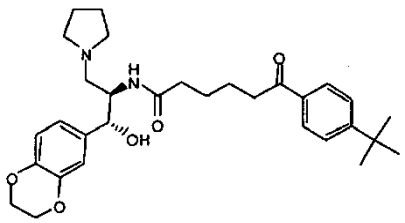
El Compuesto 141 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,62-1,64 (m, 4H), 1,76 (a, 4H), 2,17 (t, 2H), 2,61-2,65 (m, 4H), 2,72- 2,79 (m, 2H), 2,89 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,20 (a, 5H), 4,89 (d, 1H), 6,01 (a, 1H), 6,77 (c, 2H), 6,85 (s,1H), 6,91 (d, 2H), 7,90 (d, 2H); MS para $C_{28}H_{36}N_2O_6$: $[M-H]^-$ 497.

Ejemplo 1E60. Preparación del Compuesto 155: 6-(4-terc-butilfenil)-N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-oxohexanamida

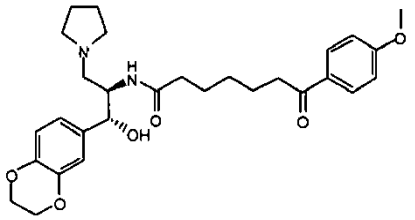
El Compuesto 155 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,34 (s, 9H), 1,63-1,65 (m, 4H), 1,77 (a, 4H), 2,17 (t, 2H), 2,64-2,66 (a, 4H), 2,75 (dd, 1H), 2,2,81 (dd, 1H), 2,91 (t, 2H), 4,20 (a, 5H), 4,90 (d, 1H), 6,02 (a, 1H), 6,77-6,82 (c, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,86 (d, 2H); MS para $C_{31}H_{42}N_2O_5$: [M-H]' 523.

Ejemplo 1E61. Preparación del Compuesto 156: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-7-(4-metoxifenil)-7-oxoheptanamida

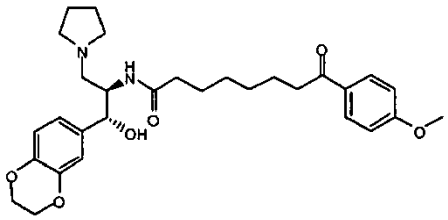
El Compuesto 156 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,25-1,30 (m, 2H), 1,55-1,70 (m, 4H), 1,77 (a, 4H), 2,13 (t, 2H), 2,61-2,66 (m, 4H), 2,74-2,82 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,20 (a, 5H), 4,90 (d, 1H), 5,93 (a, 1H), 6,78 (c, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,92 (d, 2H); MS para $C_{29}H_{38}N_2O_6$: [M-H]' 511.

Ejemplo 1E62. Preparación del Compuesto 144: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-8-(4-metoxifenil)-8-oxooctanamida

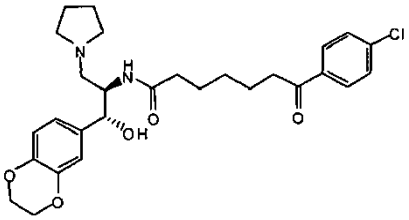
El Compuesto 144 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,25-1,33 (m, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,68 (t, 2H), 1,78 (a, 4H), 2,11 (a, 2H), 2,65 (a, 4H), 2,76-2,11 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 4,21 (a, 5H), 4,90 (a, 1H), 6,02 (d, 1H), 6,78-6,84 (m, 3H), 6,91 (d, 2H), 7,92 (d, 2H); MS para $C_{30}H_{40}N_2O_6$: $[M-H]^-$ 525.

Ejemplo 1E63. Preparación del Compuesto 159: 7-(4-clorofenil)-N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-7-oxoheptanamida

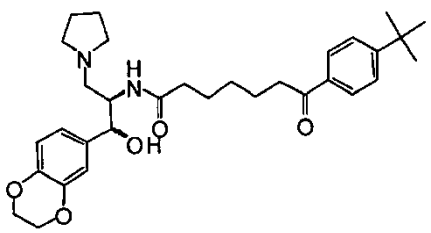
El Compuesto 159 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,26-1,37 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,77 (a, 4H), 2,13 (t, 2H), 2,62-2,65 (m, 4H), 2,76-2,82 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 4,20 (a, 5H), 4,90 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 6,78 (c, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,87 (d, 2H); MS para $C_{28}H_{35}$ ClN_2O_5: $[M-H]^-$ 515.

Ejemplo 1E64. Preparación del Compuesto 160: 7-(4-terc-butilfenil)-N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-7-oxoheptanamida

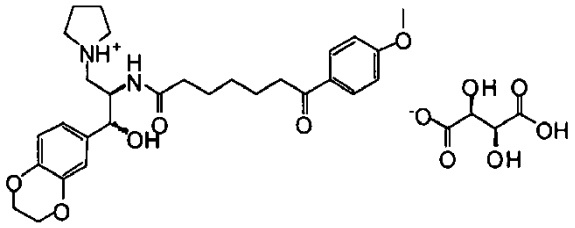
El Compuesto 160 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,27-1,34 (m, 11H), 1,56-1,71 (m, 4H), 1,77 (a, 4H), 2,13 (t, 2H), 2,63-2,66 (m, 4H), 2,76-2,819 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 4,20 (a, 5H), 4,90 (sd, 1H), 5,90 (d, 1H), 6,81 (c, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,88 (d, 2H); MS para $C_{32}H_{44}N_2O_5$: $[M-H]^-$ 537.

Ejemplo 1E65. Preparación del Compuesto 168: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-7-(4-metoxifenil)-7-oxoheptanamida (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato

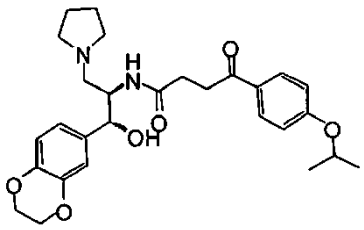
El Compuesto 168 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,15-1,19 (m, 2H), 1,40-1,47 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 2,02 (a, 4H), 2,09-2,21 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,35-3,49 (m, 5H), 3,83 (s, 3H), 4,12 (a, 4H), 4,38 (s, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,74 (sd, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,79 (dc, 1H), 6,86 (sd, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,92 (d, 2H); MS para $C_{29}H_{38}N_2O_6 \cdot C_4H_6O_6$: [M-H]' 661.

Ejemplo 1E66. Preparación del Compuesto 162: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-4-(4-isopropoxifenil)-4-oxobutanamida

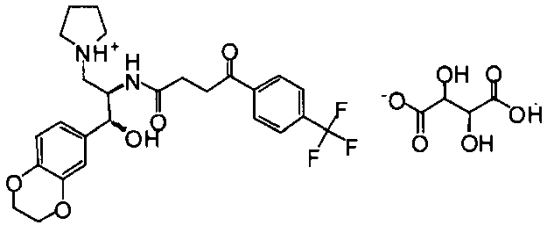
El Compuesto 162 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (d, 6H), 1,77 (a, 4H), 2,52-2,56 (m, 2H), 2,64-2,83 (m, 6H), 3,09-3,36 (m, 2H), 4,22(a, 5H), 4,63-4,66 (m, 1H), 4,89 (sd, 1H), 6,13 (d, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,88 (t, 3H), 7,90 (d, 2H); MS para $C_{28}H_{36}N_2O_6$: $[M-H]^-$ 497.

Ejemplo 1E67. Preparación del Compuesto 176: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-4-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butanamida (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato

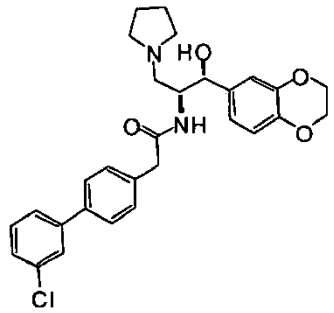
El Compuesto 176 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 2,08 (a, 4H), 2,54-2,72 (m, 2H), 3,24-3,48 (m, 6H), 4,19 (s, 4H), 4,29 (m, 4H), 4,74 (sd, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 8,13 (d, 2H); MS para $C_{26}H_{29}F_3N_2O_5 \cdot C_4H_6O_6$: [M-H]' 657.

Ejemplo 1E68. Preparación del Compuesto 65 (Genz-528152-1): 2-(3'-clorobifenil-4-il)-N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-acetamida

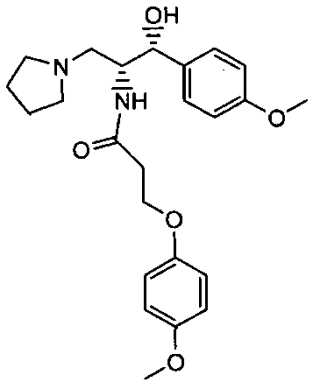
El Compuesto 65 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 1.



^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,70 (a, 4H), 2,54 (a, 4H), 2,72-2,81 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 4,12-4,23 (m, 5H), 4,85 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,70 (sd, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,59 (d, 1H); $C_{29}H_{31}ClN_2O_4$: [M-H]' 507.

Ejemplo 1E69. Preparación del Compuesto 262: *N*-[2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-pirrolidin-1-ilmetil-etil]-3-(4-metoxi-fenoxi)-propionamida

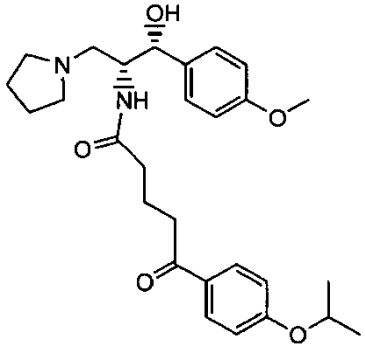
El Compuesto 262 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 2.



^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 mHz, ppm); 1,75 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 3,8 (s, 6H), 4,1 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 5,0 (d, 1H), 6,5 (a. d, 1H), 6,8 (m, 4H), 7,25 (m, 4H). M/Z para $C_{24}H_{32}N_2O_5$ $[M-H]^+$ 429

Ejemplo 1E70. Preparación del Compuesto 270: [2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-pirrolidin-1-ilmetil-etil] amida de ácido 5-(4-isopropoxi-fenil)-5-oxo-pentanoico

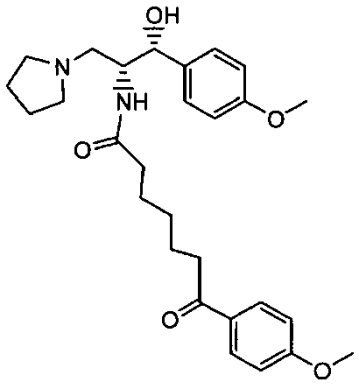
El Compuesto 270 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 2.



^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 mHz, ppm); 1,4 (d, 6H), 1,8 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,6 (m, 4H), 2,8 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 4,25 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,95 (a. d, 1H), 6,85 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 7,9 (m,2H). M/Z para $C_{24}H_{32}N_2O_5$ $[M-H]^+$ 483,3

Ejemplo 1E71. Preparación del Compuesto 285: [2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-pirrolidin-1-ilmetil-etil]-amida de ácido 7-(4-metoxi-fenil)-7-oxo-heptanoico

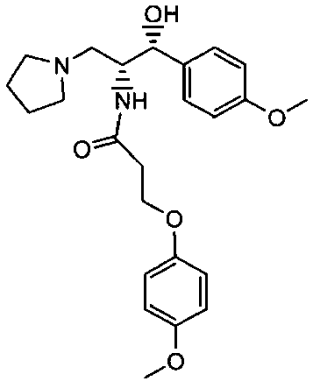
El Compuesto 285 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 2.



^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 mHz, ppm); 1,25 (m, 2H), 1,6 (m, 4H), 1,8 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,85 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,2 (m, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,9 (a. d, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,95 (d, 2H). M/Z para $C_{24}H_{32}N_2O_5$ $[M-H]^+$ 483,3

Ejemplo 1E72. Preparación del Compuesto 262: *N*-[2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-pirrolidin-1-ilmetil-etil]-3-(4-metoxi-fenoxi)-propionamida

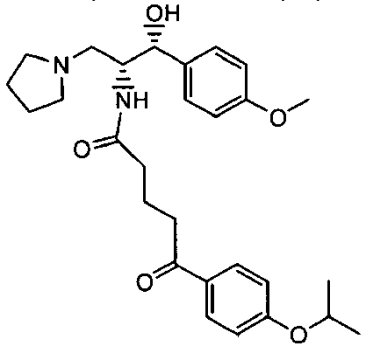
El Compuesto 262 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 2.



^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 mHz, ppm); 1,75 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 3,8 (s, 6H), 4,1 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 5,0 (d, 1H), 6,5 (a. d, 1H), 6,8 (m, 4H), 7,25 (m, 4H). M/Z para $C_{24}H_{32}N_2O_5$ $[M-H]^+$ 429

Ejemplo 1E73. Preparación del Compuesto 270: [2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-pirrolidin-1-ilmetil-etil] amida de ácido 5-(4-isopropoxi-fenil)-5-oxo-pentanoico

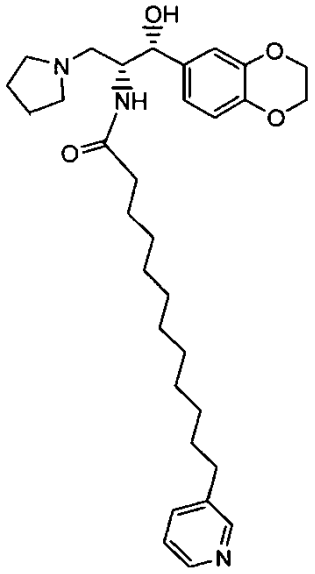
El Compuesto 270 se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 2.



^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 mHz, ppm); 1,4 (d, 6H), 1,8 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,6 (m, 4H), 2,8 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 4,25 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,95 (a. d, 1H), 6,85 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 7,9 (m,2H). M/Z para $C_{24}H_{32}N_2O_5$ $[M-H]^+$ 483,3

Ejemplo 1E74. Preparación del Compuesto 305

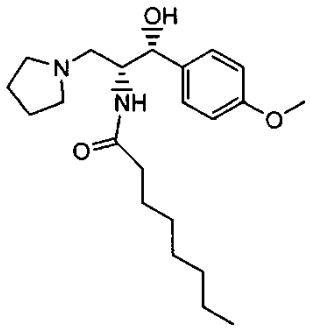
El Compuesto 305 caracterizado por la siguiente fórmula estructural se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 2.



^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 mHz, ppm); 1,25 (m, 14 H), 1,6 (m, 4H), 1,8 (m, 4H), 2,1 (t, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,8 (m, 6H), 4,2 (m, 5H), 4,9 (d, 1H), 6,0 (a d, 1H), 6,8 (m, 3H), 7,2 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 8,4 (m, 2H). M/Z para $C_{24}H_{32}N_2O_5$ $[M-H]^+$ 538

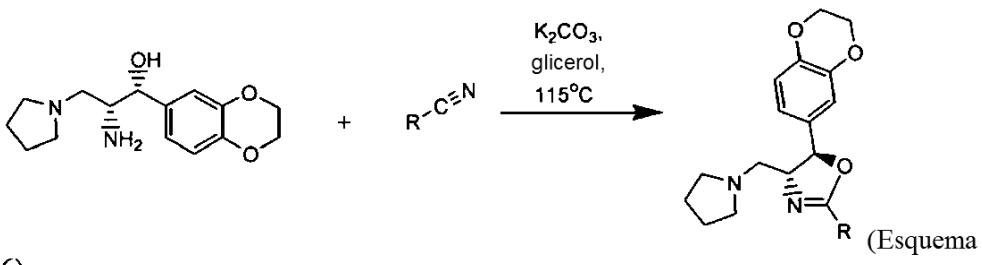
Ejemplo 1E75. Preparación del Compuesto 320: [2-hidroxi-2(4-metoxi-fenil)-1-pirrolidin1-ilmetil-etil]-amida de ácido octanoico

El Compuesto 320 caracterizado por la siguiente fórmula estructural se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, siguiendo el Esquema 2.



^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 mHz, ppm); 0,9 (t, 3H), 1,2 (m, 8H), 1,5 (m, 2H), 1,8 (m, 4H), 2,1 (t, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,8 (d, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,2 (m, 1H), 4,95 (d, 1H), 5,9 (a d, 1H), 6,9 (2s, 2H), 7,25 (m, 2H). M/Z para $C_{22}H_{36}N_2O_3$ $[M-H]^+$ 377,4

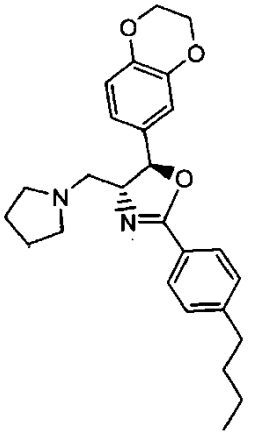
Ejemplo 1E76. Preparación de análogos de amida cíclicos



(Esquema 6)

Se prepararon análogos de amida cíclicos según el Esquema 6. Se preparó 2-amino-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-6-il)-3-pirrolidin-1-il-propan-1-ol según la preparación del intermediario 4 de la patente estadounidense 6 855 830 B2. Esta amina se acopló con diversos nitrilos en carbonato de potasio y glicerol, en una atmósfera de

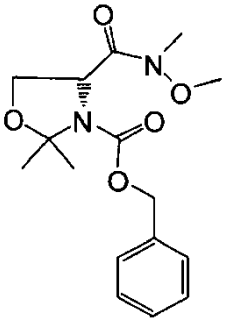
nitrógeno, por ejemplo, a 115 °C durante 18 horas. El Compuesto 323 caracterizado por la siguiente fórmula estructural se preparó siguiendo el Esquema 6. El Compuesto 323 se purificó mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla de metanol y cloruro de metileno.



^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 mHz, ppm); 0,95 (t, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,8 (m, 4H), 2,7 (m, 6H), 2,8 (m, 2H), 4,2 (m, 5H), 5,4 (d, 1H), 6,85 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 7,9 (d, 2H). M/Z para $C_{24}H_{32}N_2O_5$ $[M-H]^+$ 421,54

Ejemplo 2. Síntesis de derivados de ceramida: Preparación de análogos de carbamato

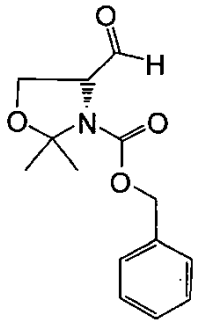
Ejemplo 2A1. Preparación de (R)-4-formil-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de bencilo



Etapas 1-2: preparación de (R)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de bencilo: Se agregaron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (45 g, 0,46 mmol, 1,5 eq) y N-metil morfolina (84 mL, 0,765 mol, 2,5 eq.) lentamente a una suspensión fría (-15 °C) de d-CBz serina (73,0 g, 0,305 mol) en CH_2Cl_2 (560 mL) manteniendo la temperatura por debajo de -5 °C. La mezcla se enfrió nuevamente hasta alcanzar ~ -15 °C y se agregó EDCI (62 g, 0,323 mol, 1,05 eq). La mezcla se agitó durante 5 horas manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. El disolvente se retiró mediante evaporación rotatoria y la mezcla se dividió entre HCl (1 M, 300 mL) y EtOAc (500 mL).La capa orgánica se separó y se lavó con HCl (1 M, 2X 100 mL) y luego $NaHCO_3$ sat. (2 X 150 mL). La mezcla se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y después se retiró el disolvente mediante evaporación rotatoria. Se volvió a disolver (R)-3-hidroxi-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de bencilo en una mezcla de acetona (375 mL) y 2,2-dimetoxi propano (375 mL) y se agregó eterato de trifluoruro de boro (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y luego se agregó trietilamina (3 ml). El disolvente se retiró hasta secarse y se obtuvo (R)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de bencilo como un sólido blanco (73,0 g, 74 % de rendimiento de ambas etapas) después de purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano/EtOAc/acetona.

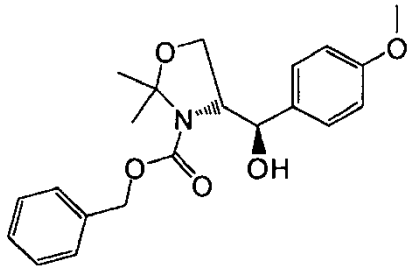
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,5 (s, 2 H), 1,6 (s, 3H), 1,7 (s, 2H), 1,75 (s, 3H), 3,14 (s, 3 H), 3,24 (2 H), 3,4 (3 H), 3,76 (s, 2 H), 4,0 (m, 1,7 H), 4,16 (m, 1 H), 4,2 (m, 1,7), 4,78 (m, 1 H), 4,88 (m, 0,6 H), 5,06 (c, 2 H), 5,18 (c, 1 H), 7,4 (m, 8 H).

Etapa 3: preparación de (R)-4-formil-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de bencilo:



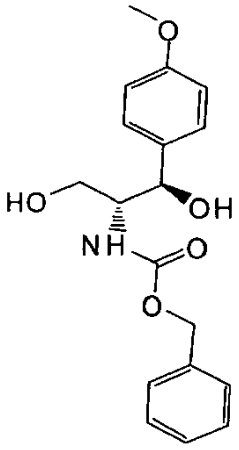
Se agregó una disolución de $LiALH_4$ (1 M, 20 mL, 20 mmol) por goteo a una disolución fría (-15 °C) de (R)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de bencilo (12,2 g, 37,9 mmol) en THF (75 mL). La mezcla se agitó durante 30 min manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. Se agregó una disolución saturada de $KHSO_4$ (100 mL) lentamente a la mezcla y se calentó hasta alcanzar temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el disolvente se retiró hasta secarse. Se obtuvo (R)-4-formil-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de bencilo como un aceite transparente (9,161 g, 92 % de rendimiento) después de purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2, utilizando una mezcla de hexano/EtOAc). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 mHz, ppm); 1,7 (m, 6 H), 4,15 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 5,15, (s, 1H), 5,2 (m, 1H), 7,3 (m, 5H), 9,6 (m, 1H).

Ejemplo 2A2. Preparación de (R)-4-((R)-hidroxi(4-metoxifenil)metil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de bencilo



Se agregó 1,2-dibromoetano (0,2 mL) lentamente a una disolución caliente (65 °C) de virutas de magnesio (0,91 g, 37 mmol) en THF (14 mL), posteriormente se agregó por goteo una disolución de 4-bromo anisol (4 mL, 32 mmol) en THF (14 mL). La mezcla se llevó hasta reflujo durante 2 horas y luego se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente. Se agregó la disolución de Grignard por goteo a una suspensión de CuI (6,8 g, 36 mmol) en una mezcla de Me_2S (20 mL)/THF (100 mL) a -78 °C. La mezcla se calentó lentamente hasta -45 °C y se agitó durante 30 min manteniendo la temperatura entre -45 y -35 °C. La mezcla se volvió a enfriar hasta -78 °C y se agregó por goteo una disolución del aldehído de Garner [(R)-4-formil-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de bencilo](3,20 g, 12,6 mmol) en THF (15 mL). La mezcla se agitó a temperatura baja durante toda la noche (15 h, T máx. 10 °C). La mezcla de reacción se aplacó con NH_4Cl (sat. 100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). El disolvente se retiró hasta secarse y la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, utilizando una mezcla de hexano/EtOAc/acetona) y el producto se obtuvo como un aceite incoloro (1,697 g, 36 % de rendimiento).

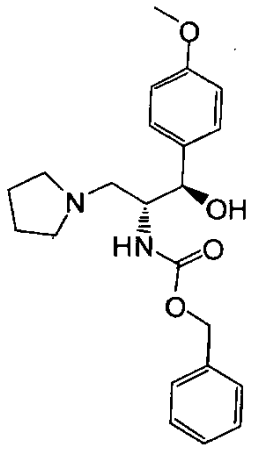
Ejemplo 2A3. Preparación de (1R, 2R)-1,3-dihidroxi-1-(4-metoxifenil)propan-2-ilcarbamato de bencilo



Se agitó una mezcla de 4-(hidroxi-(4-metoxifenil)metil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de bencilo (1,679 g, 4,5 mmol) y Amberlyst 15 (1,85 g) en MeOH (20 mL) a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se centrifugó y

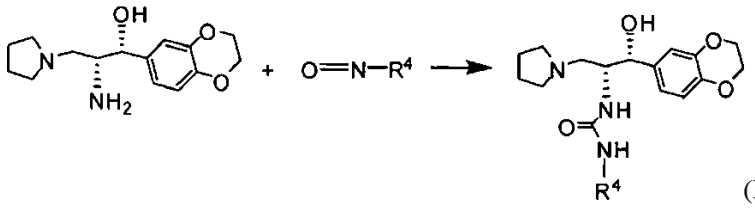
el sólido se lavó con MeOH (2 X 40 mL). El disolvente se retiró hasta secarse y después de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2, utilizando una mezcla de CH_2Cl_2/EtOAc) el producto se obtuvo como un sólido blanco (1,26 g, 84 % de rendimiento).

Ejemplo 2A4. Síntesis del Compuesto 289: (1R, 2R)-1-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de bencilo



Se agregó cloruro de mesitilo (0,28 mL, 3,6 mmol) lentamente a una disolución fría (-10 °C) de (1R, 2R)-1,3-dihidroxi-1-(4-metoxifenil)propan-2-ilcarbamato de bencilo (1,07 g, 3,23 mmol) en piridina (1,5 mL). La mezcla se agitó durante 30 min y luego se agregó pirrolidina (2,7 mL, 33 mmol) lentamente a la mezcla. La mezcla se calentó hasta 45 °C durante 6 horas y luego se retiró el disolvente hasta secarse. Después de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2, utilizando una mezcla de CH_2Cl_2, MeOH, NH_4OH), el producto se obtuvo como un aceite transparente (0,816 g, 66 % de rendimiento).

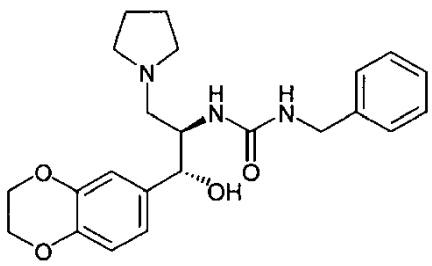
Ejemplo 3: Síntesis de derivados de ceramida: Procedimientos generales para la síntesis de análogos de urea



(Esquema 5)

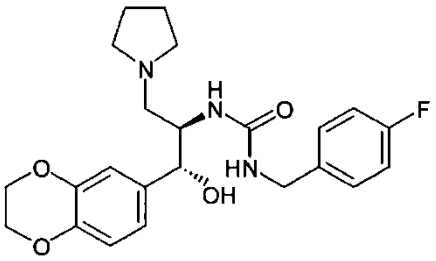
Se disolvió (1R, 2R)-2-amino-(2,3-dihidrobenzo [β][1,4[dioxin-6-il)-3-(pirrolidin-1-il) propan-1-ol, preparado según la preparación del intermediario 4 de la patente estadounidense 6 855 830 (cuyos principios se incorporan a la presente por referencia en su totalidad), en cloruro de metileno y se agregaron tamices moleculares 5 Å activados a la disolución, posteriormente se agregó el isocianato específico (R^4NO). Los tiempos de reacción variaron dependiendo de la sustitución de isocianato entre una y doce horas. Los Compuestos 6, 7, 10, 17, 40, 41, 42, 43, 68, 69, 70, 71, 80, 81, 82, 133, 257, 261, 286 y 287, que se muestra en los Ejemplos 3A1- 3A21 a continuación, se prepararon siguiendo el Esquema de reacción 5. Los compuestos se purificaron mediante cromatografía en columna.

Ejemplo 3A1. Preparación del Compuesto 6: 1-bencil-3-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)urea



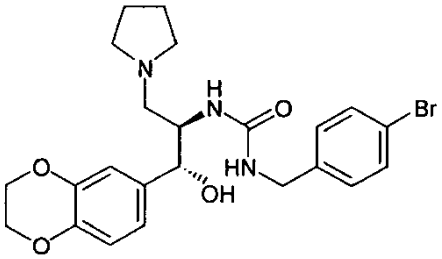
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 1,7 (s, 4H), 2,4-2,6 (m, 5H), 2,6-2,7 (dd, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,3 (m, 2H), 4,8 (d, 1H), 4,86 (d, 1H), 5,0 (a, 1H), 6,6-6,9 (m, 3H), 7,2-7,4 (m, 5 H); MS para $C_{23}H_{29}N_3O_4$ m/z 412,2 [M+H]

Ejemplo 3A2. Preparación del Compuesto 17: 1-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1-4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-4-fluorobencil)urea



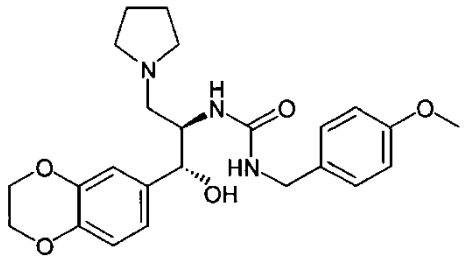
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 1,6 (s, 4H), 2,4-2,6 (m, 6H), 3,9 (m, 1H), 4,0-4,1 (m, 2H), 4,13 (s, 4H), 4,7 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 6,6-7,1 (m, 7H); MS para $C_{23}H_{28}FN_3O_4$ m/z 430,2 [M+H].

Ejemplo 3A3. Preparación del Compuesto 40: 1-(4-bromobencil)-3-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)urea



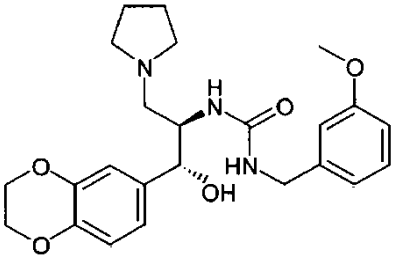
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 1,7 (s, 4H), 2,4-2,8 (m, 6H), 4,0 (m, 1H), 4,1-4,2 (m, 2H) 4,2 (s, 4H), 4,8 (d, 1H), 5,3 (d, 1H), 5,6-5,8 (a, 1H), 6,8-7,0 (m, 3H), 7,0 (d, 2H), 7,4 (d, 2H); MS para $C_{23}H_{28}AN_3O_4$ m/z 490 [M], 491 [M+H], 492 [M+2].

Ejemplo 3A4. Preparación del Compuesto 41: 1-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-metoxibencil)urea



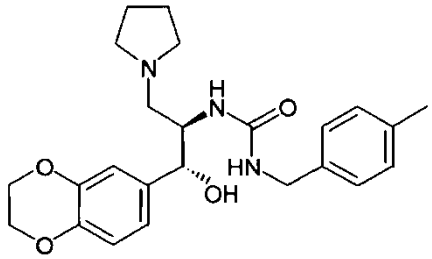
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 1,6 (s, 4H), 2,4-2,6 (m, 6H), 3,7 (s, 3H), 3,9 (m, 1H), 4,1 (d, 2H), 4,2 (s, 4H), 4,7 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,5-5,7 (a, 1H), 6,6-6,8 (m, 5H), 7,1 (d, 2H); MS para $C_{24}H_{31}N_3O_5$ m/z 442,2 [M+H]

Ejemplo 3A5. Preparación del Compuesto 80: 1-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(3-metoxibencil)urea



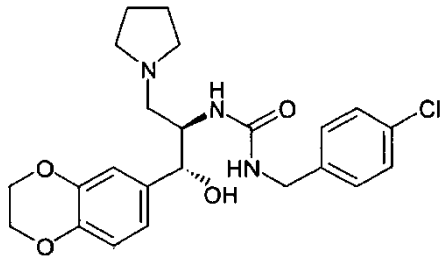
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 1,7 (s, 4H), 2,4-2,6 (m, 6H), 3,8 (s, 3H), 4,0 (m, 1H), 4,1-4,2 (s, 6H), 4,8 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,2-5,4 (a, 1H), 6,6-6,8 (m, 6H), 7,2 (dd, 1H); MS para $C_{24}H_{31}N_3O_5$ m/z 442,2 [M+H]

Ejemplo 3A6. Preparación del Compuesto 42: 1-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-metilbencil)urea



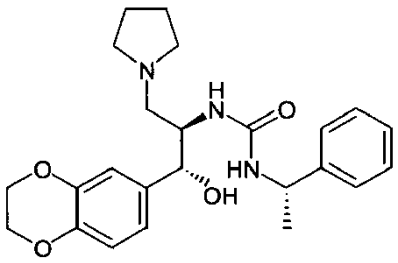
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 1,6 (s, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,4-2,6 (m, 6H), 4,0 (m, 1H), 4,2 (d, 2H), 4,21 (s, 4H), 4,7 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,4-5,6 (a, 1H), 6,7-7,1 (m, 7H); MS (para $C_{24}H_{31}N_3O_4$ m/z 426,2 [M+H]

Ejemplo 3A7. Preparación del Compuesto 43: 1-(4-clorobencil)-3-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)urea



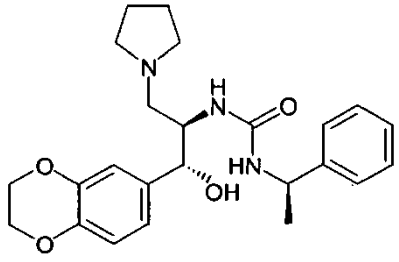
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 1,7 (s, 4H), 2,5-2,7 (m, 6H), 4,0 (m, 1H), 4,2 (s, 6H), 4,8 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,4-5,5 (a, 1H), 6,7-6,9 (m, 3H), 7,1 (d, 2H), 7,3 (d, 2H); MS para $C_{23}H_{28}N_3ClO_4$ m/z 446 [M+H], 447,5 [M+2].

Ejemplo 3A8. Preparación del Compuesto 10: 1-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-((S)-1-feniletil)urea



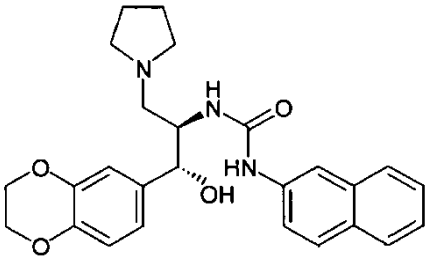
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 1,4 (d, 3H), 1,6 (s, 4H), 2,2-2,5 (m, 4H), 2,5 (dd, 1H), 2,6 (dd, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,5 (m, 1H), 4,8 (d, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,1-5,3 (a, 1H), 6,6-6,9 (m, 3H), 7,2-7,4 (m, 5H); MS para $C_{24}H_{31}N_3O_4$ m/z 426,2 [M+H].

Ejemplo 3A9. Preparación del Compuesto 286: 1-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-((R)-1-feniletil)urea



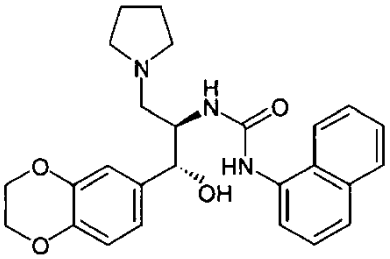
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 1,3 (d, 3H), 1,7 (s, 4H), 2,2-2,6 (m, 6H), 3,9 (m, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,6-4,7 (m, 2H), 5,3 (d, 1H), 5,6-5,7 (a, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H); MS para $C_{24}H_{31}N_3O_4$ m/z 426,0 [M+H].

Ejemplo 3A10. Preparación del Compuesto 69: 1-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(naftalen-2-il)urea



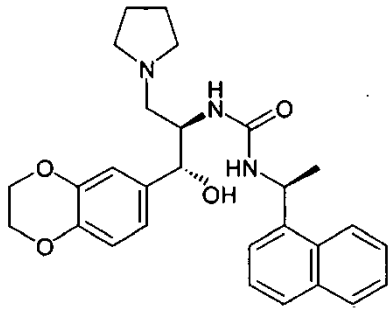
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 1,6 (s, 4H), 2,4-2,8 (m, 6H), 4,1 (s, 5H), 4,8 (s, 1H), 6,0 (d, 1H), 6,7 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,1-7,8 (m, 7H); MS para $C_{26}H_{29}N_3O_4$ m/z 448,1 [M+H].

Ejemplo 3A11. Preparación del Compuesto 288: 1-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(naftalen-1-il)urea



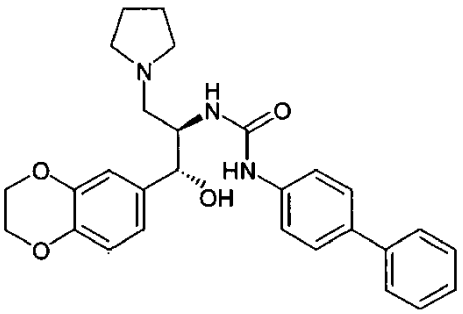
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 1,6 (s, 4H), 2,4 (s, 4H), 2,6 (d, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,8 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,7 (s, 1H), 7,2-7,6 (m, 3H), 7,7 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,0 (d, 1H); MS para $C_{26}H_{29}N_3O_4$ m/z 448,1 [M+H].

Ejemplo 3A12. Preparación del Compuesto 71: 1-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-((S)-1-(naftalen-1-il)etil)urea



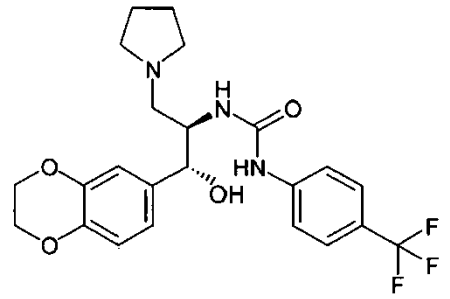
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 1,4 (s, 4H), 1,5 (d, 3H), 2,3 (s, 4H), 2,4 (dd, 1H), 2,6 (dd, 1H), 3,9 (a, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,7 (s, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,3 (a, 1H), 5,5 (a, 1H), 6,6 (m, 3H), 7,4-7,6 (m, 4H), 7,7 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,1 (d, 1H); MS para $C_{28}H_{33}N_3O_4$ m/z 476,2 [M+H].

Ejemplo 3A13. Preparación del Compuesto 70: 1-(bifenil-4-yl)-3-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)urea



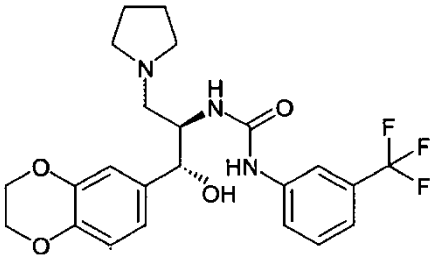
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 1,7 (s, 4H), 2,6-2,8 (m, 6H), 4,1 (a, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,9 (a, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,8 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,2-7,6 (m, 9H); para $C_{28}H_{31}N_3O_4$ m/z 474,1 [M+H].

Ejemplo 3A14. Preparación del Compuesto 81: 1-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea



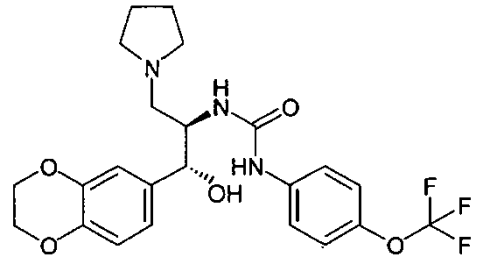
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 1,7 (s, 4H), 2,4-2,7 (m, 6H), 4,0 (a, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,8 (a, 1H), 5,9 (a, 1H), 6,8 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,5 (d, 2H); MS para $C_{23}H_{26}F_3N_3O_4$ m/z 465,97 [M+H].

Ejemplo 3A15. Preparación del Compuesto 68: 1-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea



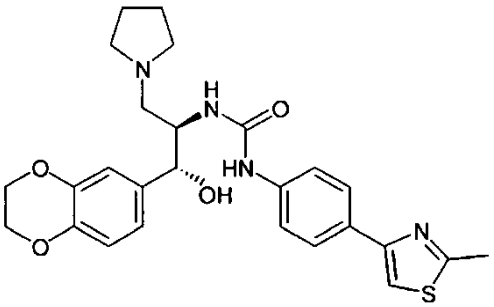
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 1,7 (s, 4H), 2,5-2,9 (m, 6H), 4,0 (a, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,8 (a, 1H), 5,9 (a, 1H), 6,8 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,2-7,6 (m, 4H); MS para $C_{23}H_{26}F_3N_3O_4$ m/z 466,0 [M+H].

Ejemplo 3A16. Preparación del Compuesto 82: 1-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea



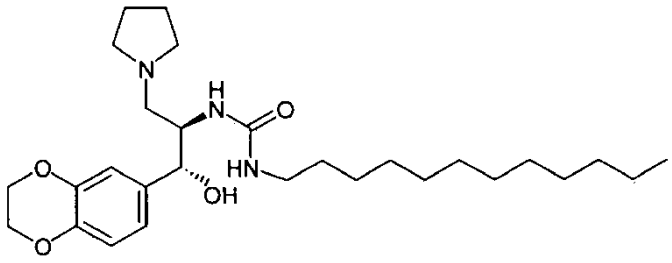
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 1,7 (s, 4H), 2,4-2,7 (m, 6H), 4,0 (a, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,8 (a, 1H), 5,9 (a, 1H), 6,8 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,2 (d, 2H); MS para $C_{23}H_{26}F_3N_3O_5$ m/z 481,5 [M], 482,5 [M+H].

Ejemplo 3A17. Preparación del Compuesto 133: 1-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-(2-metiltiazol-4-il)fenil)urea



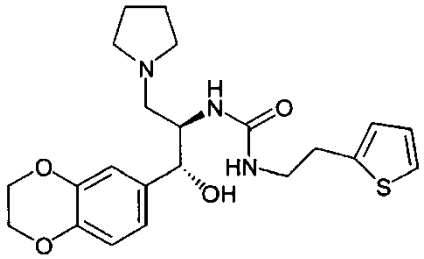
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 1,7 (s, 4H), 2,4-2,7 (m, 6H), 2,7 (s, 3H), 4,1 (a, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,8 (a, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,8 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,7 (d, 2H); MS para $C_{26}H_{30}N_4O_4S$ m/z 494,9 [M+H].

Ejemplo 3A18. Preparación del Compuesto 7: 1-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-dodecilurea



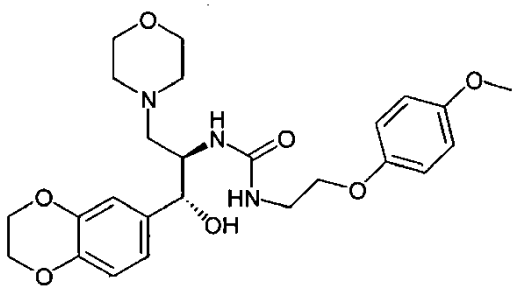
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 0,9 (t, 3H), 1,3 (a, 18H), 1,4 (m, 2H), 1,8 (s, 4H), 2,5-2,7 (m, 6H), 3,1 (c, 2H), 4,0 (m, 1H), 4,3 (s, 4H), 4,4 (a, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,8 (d, 1H), 6,7-6,8 (dd, 2H), 6,9 (s, 1H); MS para $C_{28}H_{47}N_3O4$ m/z 489,7 [M+H], 490,9 [M+2].

Ejemplo 3A19. Preparación del Compuesto 287: 1-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(2-(tiofen-2-il)etil)urea



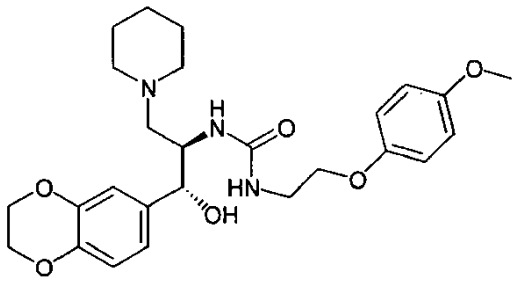
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 1,7 (s, 4H), 2,5-2,7 (m, 6H), 3,0 (t, 2H), 3,8 (c, 2H), 4,0 (m, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,8 (d, 2H), 4,9 (d, 1H), 6,7-6,8 (m, 3H), 6,9 (d, 1H), 6,9 (dd-1H), 7,1 (d, 1H); MS para $C_{22}H_{29}N_3O4S$ m/z 432,1 [M+H].

Ejemplo 3A20. Preparación del Compuesto 257: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-morfolinopropan-2-il)-3-(4-metoxifenoxi)propanamida



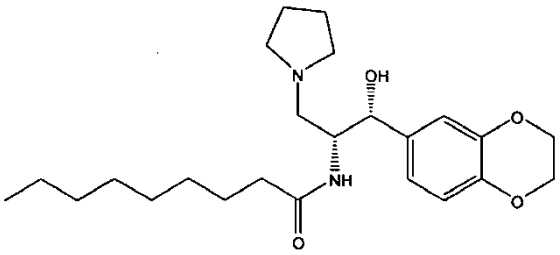
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 2,4-2,6 (m, 7H), 2,7 (dd, 1H), 3,5-3,7 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 4-4,2 (m, 2H), 4,2 (s, 4H), 4,2-4,3 (m, 1H), 4,9 (d, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,7-6,9 (m, 7H); MS para $C_{25}H_{32}N_2O_7$ m/z 473,1 [M+H].

Ejemplo 3A21. Preparación del Compuesto 261: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(piperidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-metoxifenoxi)propanamida



^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 1,4 (a, 2H), 1,6 (a, 4H), 2,2-2,8 (m, 6H), 3,8 (s, 3H), 4,0-4,2 (m, 2H), 4,2 (s, 4H), 4,2-4,3 (m, 1H), 4,9 (s, 1H), 6,4 (d, 1H), 6,7-6,9 (m, 7H); MS para $C_{25}H_{34}N_2O_6$ m/z 471,1 [M+H].

Ejemplo 4: El Compuesto A (*N*-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)nonanamida) inhibió de manera eficaz la PKD en un modelo murino



Diseño:

Se administró a ratones *jck* el Compuesto A con alimentación ad libitum (0,225 % de Compuesto A mezclado con un alimento estándar en polvo) entre 26-64 días de edad. Se alimentó a los ratones *jck* testigo con un alimento en polvo testigo entre 26-64 días de edad. A los 63 días de edad, los animales se transfirieron a jaulas metabólicas para recoger la orina de 24 horas. A los 64 días de edad, los animales se sacrificaron mediante la administración CO_2. Se recogió la sangre mediante punción cardíaca para aislar el suero. Los riñones se aislaron y bisecaron; la mitad de cada riñón se fijó en paraformaldehído al 4 % en PBS durante toda la noche para embebido en parafina y tinción H&E.

Resultados:

Los resultados se resumen en la Tabla 1 y se comentan a continuación.

Tabla 1. Resumen de resultados, 0,225 % de Compuesto A en la alimentación, 26-64 días de edad

N.º de animales	Sexo	Dosis (mg/kg)	Peso corporal (g)	Relación K/PC (%)	Volumen quístico (% de PC)	BUN (mg/dl)
9	M	Portador	22,03 ± 1,58	7,55 ± 1,65	2,86 ± 1,04	90,11 ± 10,02
9	M	Tratado	18,43 ± 1,82*	4,46 ± 0,46*	0,88 ± 0,23*	39,25 ± 10,70*
10	F	Portador	19,20 ± 1,80	4,94 ± 0,73	1,22 ± 0,41	50,50 ± 14,32
10	F	Tratado	15,93 ± 1,65*	3,57 ± 0,58*	0,58 ± 0,29*	34,67 ± 9,41*

*, p<0,05 % en comparación con el testigo (prueba de la t de 2 colas)

Pesos renales y corporales

El peso corporal total y el peso renal se determinaron en el momento del sacrificio. Se observó una reducción estadísticamente significativa en el peso corporal total (valor p <0,05, prueba de la t de dos colas). También se observó una diferencia significativa en la relación entre el peso renal/peso corporal (valor p <0,05, prueba de t de dos colas) para los animales tratados, lo que sugiere la eficacia del fármaco.

Volumen quístico:

El volumen quístico se midió al cuantificar el porcentaje del área quística en las secciones histológicas de riñones de animales tratados y testigo, multiplicado por la relación entre el peso renal/corporal. Se observó una reducción significativa en el volumen quístico (valor p <0,05, prueba de t de dos colas) para los animales tratados.

Función renal:

Se determinaron los niveles de nitrógeno ureico en sangre (BUN, por sus siglas en inglés) en muestras de suero derivadas de los animales en el momento del sacrificio. Los niveles de BUN estaban elevados en los testigos no

tratados, mientras que los animales tratados demostraron una reducción significativa de los niveles de BUN (valor p <0,05, prueba de t de dos colas).

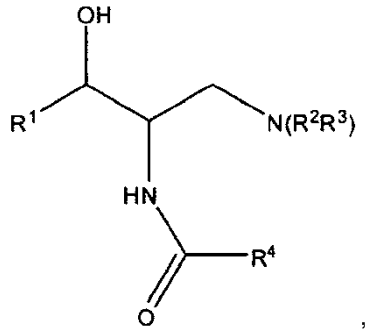
Conclusión:

La administración del Compuesto A en el alimento a 0,225 % resultó en una reducción estadísticamente significativa de la enfermedad quística, según se midió mediante la relación entre el peso renal/corporal y el volumen quístico. Esto se produjo junto con una función renal mejorada en los animales tratados con respecto a los testigos. Estas mejoras se observaron en machos y hembras. Por consiguiente, estos resultados demuestran que la inhibición de la glucosilceramida sintasa es una estrategia eficaz para tratar la poliquistosis renal.

Si bien la presente invención se mostró de forma específica y se describió con referencia a las realizaciones de ejemplo, los expertos en la técnica comprenderán que pueden realizarse diversos cambios en la forma y los detalles sin apartarse del alcance de la invención comprendido en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de la poliquistosis renal.

en donde el compuesto es el estereoisómero (1R, 2R) y en donde:

R^1 es 4-hidroxifenilo o 3,4-etilendioxi-1-fenilo,

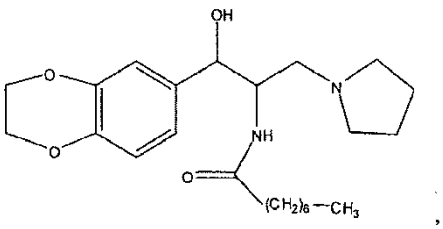
-N(R^2R^3) es *N*-pirrolidinilo o *N*-morfolinilo; y

R^4 es un grupo alquilo C6-C8.

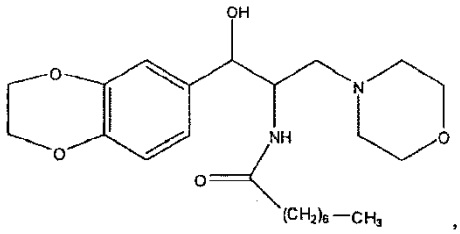
2. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, en donde R^1 es 3,4-etilenodioxi-1-fenilo.

3. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde -N(R^2R^3) es *N*-pirrolidinilo.

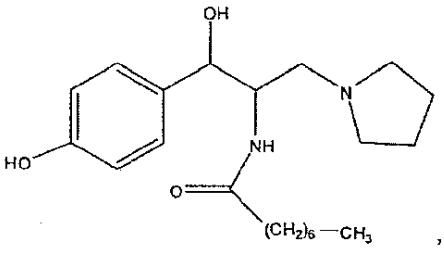
4. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto se representa mediante una de las siguientes fórmulas estructurales:



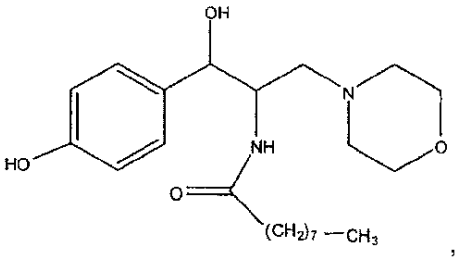
,



,



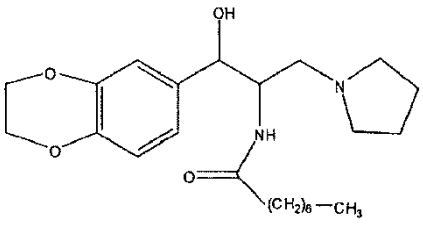
, o



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

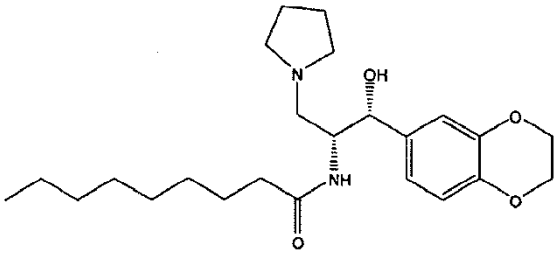
5. Un compuesto para su uso según la reivindicación 4, en donde el compuesto se representa mediante la siguiente fórmula estructural:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

6. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto se representa mediante la siguiente fórmula estructural:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.