CSA054411

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

Organizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE Nº** 09-149228

54. **TÍTULO** **COMPUESTOS DERIVADOS DE ALQUINIL FENILO PARA TRATAR ENFERMEDADES Y DESÓRDENES OFTÁLMICOS.**

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A01N 29/02

71. **SOLICITANTE** **ACUELA INC.**

DOMICILIO Bothell, Washington, Estados Unidos de América

74. **APODERADO** DILIA MARIA RODRIGUEZ D´ALEMAN

22. **BOGOTÁ, D.C.** 29-01-2010

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-149228- -00000-0000
Fecha: 2009-12-30 15:43:37 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 379

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[ ] Capitulo I. [X] Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	**Nombre**: **ACUCELA INC.** **Dirección**: 21720 23rd Drive Southeast, Bothell, Washington 98021, Estados Unidos de América. **Nacionalidad o domicilio**: Bothell, Washington, Estados Unidos de América. **Lugar de Constitución**: Washington, Estados Unidos de América. **Teléfono:** **Fax:** **E-mail**	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** [ ] **NIT** [ ] **C.E.** [ ] **Otro** [ ] **Número**
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6 Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Número 41.654.882 TP 20824 CSJ
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: **VER HOJA ANEXA** Dirección: Nacionalidad o domicilio:	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2008/008169** Fecha **30 de junio de de 2008**

Publicación Internacional No. **WO 2009/005794 A3** Fecha **08 de enero de 2009**

6 TITULO (54) **COMPUESTOS DERIVADOS DE ALQUINIL FENILO PARA TRATAR ENFERMEDADES Y DESÓRDENES OFTÁLMICOS.**

7 Clasificación Internacional (51) A01N 29/02

8 Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	Estados Unidos de América	**29 de junio de 2007**	**60/947,321**

9 Comprobante de pago N. 09-90,821 // 09-90,822 // 09-90,823 // 09-90,846 // 09-90,847 // 09-90,912 // 09-91,013
Fecha 02/12/09 // 02/12/09 // 02/12/09 // 02/12/09 // 02/12/09 // 02/12/09 // 02/12/09

10 ANEXOS

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 **T.P. 20824**

As. P-2410

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-149228- -00000-0000
Fecha 2009-12-30 15:43:37 Dep 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 379

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 90,821
FECHA : DICIEMBRE 2 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBRECIBO DE CAJA				90739	02/12/2009	44,255,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	NOMENCLATURA	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN		540,000.00
		TOTAL :	$	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-2410
2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176009-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-149228- -00000-0000
Fecha: 2009-12-30 15:43:37 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 379

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 90,822
FECHA : DICIEMBRE 2 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBRECIBO DE CAJA				90739	02/12/2009	44,255,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN		540,000.00
		TOTAL :	$	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-149228- -00000-0000
Fecha: 2009-12-30 15:43:37 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 379

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 90,823
FECHA : DICIEMBRE 2 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBRECIBO DE CAJA				90739	02/12/2009	44,255,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
			TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE: _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 860176

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-149228- -00000-0000
Fecha 2009-12-30 15:43:37 Dep 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios 379

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 90,846
FECHA : DICIEMBRE 2 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBRECIBO DE CAJA				90739	02/12/2009	44,255,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-99 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS		317,000.00
		TOTAL :	$	317,000.00

SON: TRESCIENTOS DIEZ Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8001760

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-149228- -00000-0000
Fecha: 2009-12-30 15:43:37 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 379

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 90,847
FECHA : DICIEMBRE 2 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBRECIBO DE CAJA				90739	02/12/2009	44,255,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS		317,000.00
		TOTAL :	$	317,000.00

SON: TRESCIENTOS DIEZ Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-149228- -00000-0000
Fecha. 2009-12-30 15:43:37 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios. 379

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 90,912
FECHA : DICIEMBRE 2 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBRECIBO DE CAJA				90739	02/12/2009	44,255,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU		151,000.00
		TOTAL :	$	151,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-149228- -00000-0000
Fecha: 2009-12-30 15:43:37 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 379

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 91,013
FECHA : DICIEMBRE 2 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	RECIBO DE CAJA			90739	02/12/2009	44,255,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS		10,000.00
		TOTAL :	$	10,000.00

SON: DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

8

ANEXOS

INVENTORES

1.) SCOTT, Ian, Leslie

(22906 11th Street SE, Monroe, Washington 98272, Estados Unidos de América);

2.) KUKSA, Vladimir, Aleksandrovich

(5017 15th Ave NE, Apt. 101, Seattle, Washington 98105, Estados Unidos de América);

3.) ORME, Mark, W.

(10715 Palatine Avenue N., Seattle, Washington 98133, Estados Unidos de América);

4.) LITTLE, Thomas, L., Jr.

(18619 NE 100th Court', Redmond, Washington 98052, Estados Unidos de América);

5.) GALL, Anna

(20051 17th Avenue Northeast, Woodinville, Washington 98072, Estados Unidos de América);

6.) GAGE, Jennifer

(15318 62nd Place Northeast, Kenmore, Washington 98028, Estados Unidos de América);

7.) HONG, Feng

(10042 Main Street, Apt. 301, Bellevue, Washington 98004, Estados Unidos de América).

COMPUESTOS DERIVADOS DE ALQUINIL FENILO PARA TRATAR ENFERMEDADES Y DESÓRDENES OFTÁLMICOS

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

Se producen compuestos derivados de alquinil fenilo, composiciones farmacéuticas de los mismos, y métodos para tratar enfermedades y desórdenes oftálmicos, tales como degeneración macular relacionada con la edad y enfermedad de Stargardt, usando dichos compuestos y composiciones.

10

COMPUESTOS DERIVADOS DE ALQUINIL FENILO PARA TRATAR ENFERMEDADES Y DESÓRDENES OFTÁLMICOS

REFERENCIA CRUZADA

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos No. 60/947, 321, presentada el 29 de junio de 2007, cuya solicitud se incorpora aquí en su totalidad como referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] Las enfermedades neurodegenerativas, tales como el glaucoma, la degeneración macular y la enfermedad de Alzheimer, afectan a millones de pacientes a lo largo del mundo. Debido a que la pérdida de calidad de vida asociada con estas enfermedades es considerable, la investigación y desarrollo de fármacos en esta área es de gran importancia.

[0003] La degeneración macular afecta entre diez y quince millones de pacientes en los Estados Unidos, y es la causa principal de ceguera en poblaciones en envejecimiento en todo el mundo. La degeneración macular relacionada con la edad (AMD) afecta la visión central y causa la pérdida de células fotoreceptoras en la parte central de la retina llamada la mácula. La degeneración macular puede ser clasificada en dos tipos: tipo seco y tipo húmedo. La forma seca es más común que la húmeda. Aproximadamente el 90% de los pacientes con degeneración macular relacionada con la edad son diagnosticados con la forma seca. La forma húmeda de la enfermedad y la atrofia geográfica, que es el fenotipo de etapa final de la AMD seca, produce las pérdidas de visión más serias. Todos los pacientes que desarrollan AMD de forma húmeda se cree que previamente han desarrollado la AMD de forma seca durante un periodo prolongado de tiempo. Las causas exactas de la degeneración macular relacionada con la edad son aún desconocidas. La forma seca de AMD puede resultar a partir de la senescencia y el adelgazamiento de los tejidos maculares asociados con la deposición de pigmentos en el epitelio pigmentado retinal macular. En la AMD húmeda, crecen nuevos vasos sanguíneos por detrás de la retina, forman tejido deteriorado, sangran y liberan fluidos. La retina sobreyacente puede ser dañada severamente, creando áreas "ciegas "en la visión central.

[0004] Para la vasta mayoría de pacientes que tienen la forma seca de la degeneración macular, no hay aún disponible un tratamiento efectivo. Debido a que la forma seca precede el desarrollo de la forma húmeda de la degeneración macular, la intervención terapéutica para prevenir o retardar la progresión de la enfermedad en la forma seca de AMD beneficiará a los pacientes de forma seca de AMD y podría reducir la incidencia de la forma húmeda.

[0005] La declinación de la visión notada por el paciente o los rasgos característicos detectados por un oftalmólogo durante un examen de rutina del ojo pueden ser el primer indicador de la degeneración macular relacionada con la edad. La formación de "drusas", o residuos membranosos detrás del epitelio pigmentado retinal de la mácula es frecuentemente la primera señal física de que se está desarrollando AMD. Los síntomas posteriores incluyen la distorsión percibida de las líneas rectas, y, en casos avanzados, un área oscura borrosa o un área con visión ausente que aparece en el centro de la visión; y/o puede haber cambios en la percepción del color.

[0006] Pueden ocurrir también diferentes formas de degeneraciones maculares relacionadas con la genética en pacientes más jóvenes. En otras maculopatias, los factores en la enfermedad son hereditarios, nutricionales, traumáticos, infecciosos u otros factores ecológicos.

[0007] El glaucoma es un término amplio usado para describir un grupo de enfermedades que producen una pérdida del campo visual lentamente progresiva, usualmente asintomática. La carencia de síntomas puede llevar a un diagnostico retardado del glaucoma hasta la etapas terminales de la enfermedad. La prevalencia del glaucoma se estima en unos 2.2 millones en los Estados Unidos, con aproximadamente 120.000 casos de ceguera atribuibles a la condición. La enfermedad es particularmente prevalente en Japón, donde hay 4 millones de casos reportados. En muchas partes del mundo, el tratamiento es menos accesible que en los Estados Unidos y Japón, así que el glaucoma se clasifica como una causa principal de la ceguera en todo el mundo. Aún si los sujetos afligidos con glaucoma no llegan a estar ciegos, su visión es disminuida frecuentemente.

[0008] La pérdida progresiva de campo visual periférico en el glaucoma es causada por la muerte de las células ganglionales en la retina. Las células ganglionales son un tipo específico de neurona de proyección que conecta el ojo con el cerebro. El glaucoma está acompañado usualmente por el incremento de presión intraocular. El tratamiento actual incluye el uso de fármacos que disminuyen la presión intraocular; sin embargo, los métodos contemporáneos para disminuir la presión intraocular son frecuentemente insuficientes para detener completamente la progresión de la enfermedad. Las células ganglionales se creen que son susceptibles a la presión y pueden sufrir una degeneración permanente antes de la disminución de la presión intraocular. Un número creciente de casos de glaucoma con tensión normal se observan en los cuales las células ganglionales se degeneran sin un incremento observado en la presión intraocular. Los fármacos para el glaucoma corrientes únicamente tratan la presión intraocular y no son efectivos en prevenir o invertir la degeneración de las células ganglionales.

[0009] Recientes reportes sugieren que el glaucoma es una enfermedad neurodegenerativa, similar a la enfermedad de Alzheimer y a la enfermedad de Parkinson en el cerebro, excepto porque afecta específicamente las neuronas de la retina. Las neuronas de la

12

retina del ojo se originan a partir de neuronas del diencéfalo del cerebro. Aunque las neuronas retínales son comúnmente consideradas de manera errónea que no son parte del cerebro, las células de la retina son componentes claves del sistema nervioso central, que interpretan las señales de las células sensibles a la luz.

[0010] La enfermedad de Alzheimer (AD) es la forma más común de demencia entre los mayores. La demencia es un desorden del cerebro que afecta seriamente la capacidad de una persona para llevar a cabo las actividades diarias. La de Alzheimer es una enfermedad que afecta cuatro millones de personas en los Estados Unidos únicamente. Se caracteriza por la pérdida de las células nerviosas en áreas del cerebro que son vitales para la memoria y otras funciones mentales. Los fármacos actualmente disponibles pueden mejorar los síntomas de AD durante un periodo de tiempo relativo, pero no hay fármacos disponibles para tratar la enfermedad o para detener completamente la declinación progresiva en las funciones mentales. Investigaciones reciente sugieren que las células gliales que soportan las neuronas o las células nerviosas pueden tener efectos en las personas que sufren de enfermedad de Alzheimer; pero las causas de la enfermedad de Alzheimer permanecen desconocidas. Los individuos con AD parecen tener una incidencia más alta de glaucoma y degeneración macular relacionada con la edad, indicando que patogénesis similares pueden subyacer bajo estas enfermedades neurodegenerativas del ojo y el cerebro. (véase Giasson et al, *Free Radic. Biol. Med* 32:1264-75 (2002); Johnson et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 99:11830-35 (2002)); Dentchev et al., *Mol Vis.* 9:184-190 (2003).

[0011] La muerte de las células neuronales subyace en la patología de estas enfermedades. Desafortunadamente, muy pocas composiciones y métodos que potencian la supervivencia de las células neuronales de la retina, particularmente la supervivencia de las células fotoreceptoras, han sido descubiertos. Existe por lo tanto una necesidad de identificar y desarrollar composiciones que puedan ser usadas para el tratamiento y profilaxis de un cierto número de enfermedades retínales y desordenes que tienen la muerte de las células neuronales como un elemento primario o asociado, en su patogénesis.

[0012] En las células fotoreceptoras de los vertebrados, la irradiación de un fotón produce la isomerización del cromóforo 11-cis-retinilideno al 11-trans-retinilideno y que se desacople de los receptores opsina visuales. Esta fotoisomerización dispara los cambios conformacionales de las opsinas, lo cual a su vez, inicia la cadena bioquímica de reacciones denominada fototransducción (Filipek et al., *Annu. Rev. Physiol*, 65: 851-79 (2003)). La regeneración de los pigmentos visuales requiere que los cromóforos sean convertidos de nuevo en la configuración 11-cis en los procesos colectivamente denominados ciclo retinoide (visual) (véase por ejemplo, McBee et al., *Prog. Retin. Eye Res.* 20:469-52 (2001)). Primero, el cromóforo es liberado de la opsina y reducido en el fotoreceptor por retinol deshidrogenasas. El producto, un 11-

13

transretinol, es atrapado en el epitelio pigmentado de la retina adyacente (RPE) en la forma de ésteres de ácidos grasos insolubles en estructuras subcelulares conocidas como retinosomas (Imanishi et al., *J. Cell Biol.* 164:373-87 (2004)).

[0013] En la enfermedad de Stargardt (Allikmets et al., *Nat Genet*, 15:236-46 (1997), una enfermedad asociada con mutaciones en el transportador ABCR que actúa como una flipasa, la acumulación de un 11-trans-retinal puede ser responsable de la formación de un pigmento lipofuscina, A2E, la cual es tóxica hacia las células epiteliales de pigmento retinal y causa una degeneración retinal progresiva, y consecuentemente, la pérdida de la visión (Mata et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 97:7154-59 (2000); Weng et al., *Cell.* 98:13-23 (1999)). El tratamiento de pacientes con un inhibidor de retinol deshidrogenasas, 13-cis-RA (Isotetrinoina, Accutane®, Roche) ha sido considerado como una terapia que podría prevenir o hacer más lenta la formación de A2E y podría tener propiedades protectoras para mantener la visión normal (Radu et al., *Proc Natl. Acad. Sci.* USA 100:4742-47 (2003)). La 13-cis-RA ha sido utilizada para hacer más lenta la síntesis de la 11-cis-retinal inhibiendo la 11-cis-RDH (Law et al. *Biochem. Biophys Res. Commun* 161:825-9 (1989)), pero su uso puede ser también asociado con una significativa ceguera nocturna. Otros han propuesto que la 13-cis-RA trabaja para prevenir la regeneración de cromóforos enlazando la RPE65, una proteína esencial para el proceso de isomerización en el ojo (Gollapalli et al., *Proc.Natl. Acad. Sci.* USA 101:10030-35 (2004)). Gollapalli et al. reportaron que la 13-cis-RA bloqueaba la formación de A2E y sugerían que este tratamiento podría inhibir las acumulaciones de lipofuscina y, así, retardar bien la aparición de la pérdida visual en la enfermedad de Stargardt o la degeneración macular relacionada con la edad, las cuales están ambas asociadas con la acumulación de lipofuscina asociada al pigmento de la retina. Sin embargo, el bloqueo del ciclo retinoide y la formación de opsina no enlazada puede resultar en consecuencias más severas y empeoramiento de la prognosis del paciente (véase, por ejemplo, Van Hooser et al., *J. Biol. Chem* 277:19173-82 (2002); Woodruff et al., *Nat Genet* 35:158-164 (2003)). El fallo en la formación del cromóforo puede llevar a la degeneración de la retina progresiva y puede producir un fenotipo similar a la Amaurosis Congénita de Leber (LCA), que es una condición genética muy rara que afecta los niños muy poco después del nacimiento.

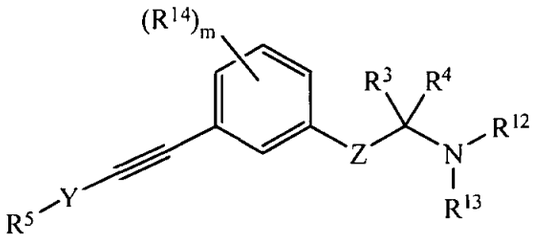
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0014] Existe una necesidad en la técnica para un tratamiento específico para la enfermedad de Stargardt y degeneración macular relacionada con la edad (AMD) sin causar efectos colaterales no deseados adicionales tales como la degeneración retinal progresiva, condiciones similares a LCA, ceguera nocturna o deficiencia sistémica de vitamina A. También existe necesidad en la técnica para tratamientos efectivos para otras enfermedades y desordenes oftálmicos que afectan adversamente la retina.

14

[0015] La presente invención se relaciona con compuestos derivados de alquinil fenilo, que son inhibidores de una etapa de isomerización del ciclo retinoide y son útiles para el tratamiento de enfermedades y desordenes oftálmicos. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos derivados de alquinil fenilo y métodos para tratar diversas enfermedades oftálmicas utilizando estos compuestos.

[0016] En una realización es un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (A):



Fórmula (A)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido, estereoisómero, isómero geométrico o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

Z es un enlace, $-C(R^1)(R^2)-$, $-X-C(R^{21})(R^{22})-$, $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$, o $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^{25})(R^{26})-C(R^1)(R^2)-$, $-X-C(R^{21})(R^{22})-C(R^1)(R^2)-$, $-C(R^{32})(R^{33})-X-C(R^{21})(R^{22})-$;

X es –O-, -S-, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^{31})-$, $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=N-NR^{35})-$, o $-C(=N-OR^{35})-$;

Y es un enlace, $-C(R^{27})(R^{28})-$, o $-C(R^{27})(R^{28})-C(R^{29})(R^{30})-$;

R^1 y R^2 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{21}, R^{22}, R^{32} y R^{33} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, C_1-C_5 alquilo, o fluoroalquilo;

R^{23} y R^{24} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$; o R^{23} y R^{24} juntos forman un oxo; u opcionalmente, R^{23} y un R^1 adyacente forman juntos un enlace directo para proveer un enlace doble; u opcionalmente, R^{23} y un R^1 adyacente forman juntos un enlace directo, y R^{24} y un R^2 adyacente forman juntos un enlace directo para proveer un enlace triple;

R^{25} y R^{26} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^{25} y R^{26} juntos forman un oxo;

R^3 y R^4 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o *Heterociclilo unido a C*; o R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^5 es alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

15

cada R^6 es el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo;

cada R^7 y cada R^8 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -C(=O)R^9, SO_2R^9, CO_2R^9, SO_2NH_2, SO_2NHR^9 o $SO_2N(R^9)_2$; o R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^9 es el mismo o diferente y cada uno es independientemente alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{12} y R^{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(=O)R^9, SO_2R^9, CO_2R^9, SO_2NH_2, SO_2NHR^9 o $SO_2N(R^9)_2$; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo; y

cada R^{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o –OR^6;

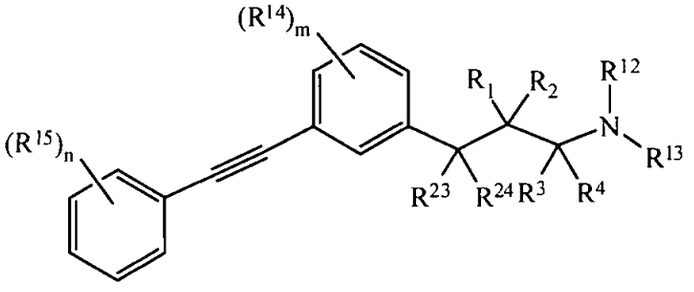
cada R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{31} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o –OR^6; y

R^{30} y R^{35} son cada uno independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo.

[0017] En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde Z es –C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-.

[0018] En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde R^5 es arilo. En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde R^5 es un carbociclilo insaturado. En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde R^5 es un carbociclilo bicíclico. En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde R^5 es norbornilo.

[0019] En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde R^5 es fenilo, Y es un enlace y el compuesto tiene una estructura de Fórmula (B):



Fórmula (B)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido, estereoisómero, isómero geométrico o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

R^1 y R^2 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, -OR^6, -NR^7R^8; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o alquilo;

cada R^6 es el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo;

16

cada R^7 y cada R^8 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, o -C(=O)R^9; o R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^9 es el mismo o diferente e independientemente alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{23} y R^{24} son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, -OR^6, -NR^7R^8 o carbociclilo; o R^{23} y R^{24} juntos forman un oxo;

R^{12} y R^{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o -C(=O)R^9; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o -OR^6; y

cada R^{15} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, -OR^6, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, arilo o aralquilo.

[0020] En otra realización es el compuesto de Fórmula (B) donde cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno.

[0021] En otra realización es el compuesto de Fórmula (B) donde R^1 y R^2, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

[0022] En otra realización es el compuesto de Fórmula (B) donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno o –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno.

[0023] En otra realización es el compuesto de Fórmula (B) donde m es 0; n es 0, 1 o 2; y cada R^{15} es independientemente alquilo, -OR^6 o arilo.

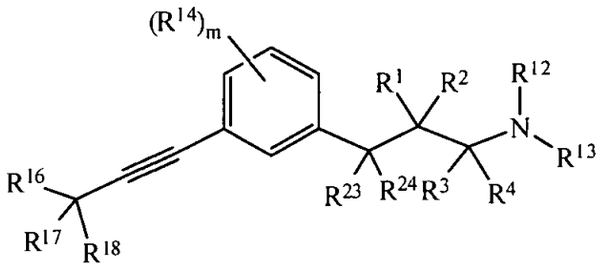
[0024] En otra realización el compuesto es seleccionado de: 3-(3-((2,6-dimetilfenil)etinil) fenil)propan-1-amina; 3-(3-((2-metoxifenil)etinil) fenil)propan-1-amina; 3-(3-(feniletinil) fenil)propan-1-amina; 3-amino-1-(3-(bifenil-3-iletinil) fenil)propan-1-ol; y 3-amino-1-(3-((2-metoxifenil)etinil) fenil)propan-1-ol.

[0025] En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde R^5 es 1-naftilo o 2-naftilo. En otra realización es el compuesto donde cada uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^{23} y R^{24} es hidrógeno. En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde m es 0.

[0026] En otra realización es el compuesto 3-(3-(naftalen-2-iletinil) fenil)propan-1-amina.

[0027] En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde R^5 es C(R^{16})(R^{17})(R^{18}), Y es un enlace y el compuesto tiene una estructura de Fórmula (C):

17



Fórmula (C)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido, estereoisómero, isómero geométrico o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

R^1 y R^2 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, -OR^6, -NR^7R^8 o carbociclilo; o R^1 y R^2 forman un oxo;

R^3 y R^4 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R^6 es el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo;

cada R^7 y cada R^8 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, o -C(=O)R^9; o R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^9 es el mismo o diferente e independientemente alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, -OR^6, -NR^7R^8; o R^{23} y R^{24} juntos forman un oxo;

R^{12} y R^{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o -C(=O)R^9; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o -OR^6; y

cada R^{16}, R^{17} y R^{18} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, -OR^6, carbociclilo o arilo.

[0028] En otra realización es el compuesto de Fórmula (C) donde cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno. En otra realización es el compuesto de Fórmula (C) donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1.C_5 alquilo o –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo. En otra realización es el compuesto de Fórmula (C) donde m es 0, y R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno o –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno. En otra realización es el compuesto

18

de Fórmula (C) donde cada uno de R^{16}, R^{17} y R^{18} es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo o arilo.

[0029] En otra realización es el compuesto seleccionado de: 4-(3-(3-aminopropil) fenil)but-3-in-1-ol; 5-(3-(3-aminopropil) fenil)pent-4-in-2-ol; 2-(3-(3-ciclopentilprop-1-inil) fenoxi)etanamina; 3-(3-(3,3-dimetilbut-1-inil) fenil)propan-1-amina; 3-(3-(3-fenilprop-1-inil) fenil)propan-1-amina; 3-(3-(pent-1-inil) fenil)propan-1-amina; 3-(3-(hex-1-inil) fenil)propan-1-amina; 3-amino-1-(3-(3-ciclopentilprop-1-inil) fenil)propan-1-ol; 3-amino-1-(3-(3-fenilprop-1-inil) fenil)propan-1-ol; 6-(3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)hex-5-in-1-ol; 4-(3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)but-3-in-1-ol; 3-amino-1-(3-(hept-1-inil) fenil)propan-1-ol; 3-(3-(4-fenilbut-1-inil) fenil)propan-1-amina; 3-amino-1-(3-(4-ciclopentilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol; 3-(3-(5-metoxipent-1-inil) fenil)propan-1-amina; 3-amino-1-(3-(4-fenilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol; 6-(3-(3-aminopropil) fenil)hex-5-in-1-ol; y 3-(3-(6-metoxihex-1-inil) fenil)propan-1-amina.

[0030] En otra realización es el compuesto de Fórmula (C) donde R^{16} es $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo, y cada uno de R^{17} y R^{18} es independientemente hidrógeno, alquilo o arilo.

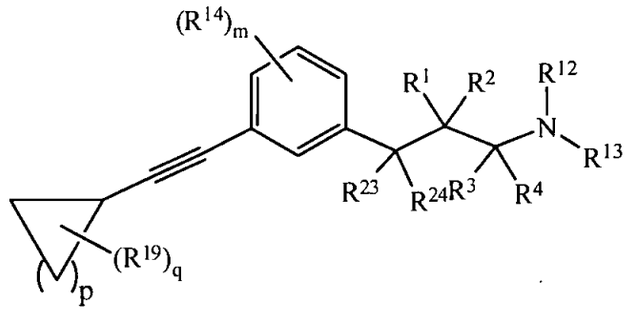
[0031] En otra realización es el compuesto seleccionado de:

[0032] 1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol; 4-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)heptan-4-ol; 5-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)nonan-5-ol; 3-(3-(3-metoxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propan-1-amina; 1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3-metilhex-1-in-3-ol; 1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3,4-dimetilpent-1-in-3-ol; 4-(3-(3-aminopropil) fenil)-2-metilbut-3-in-2-ol; 1-(3-(3-aminopropil) fenil)hex-1-in-3-ol; 1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3,4-dimetilhex-1-in-3-ol; 3-(3-(3-metoxiprop-1-inil) fenil)propan-1-amina; 3-(3-(3-aminopropil) fenil)prop-2-in-1-ol; 1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3-tert-butil-4,4-dimetilpent-1-in-3-ol; (*R*)-1-(3-(3-aminopropil) fenil)oct-1-in-3-ol; *(R)*-1-(3-(3-aminopropil) fenil)oct-1-in-3-ol; (*R*)-3-(3-(3-aminopropil) fenil)-1-fenilprop-2-in-1-ol; 4-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)heptan-4-ol; 4-((3-(3-amino-2,2-dimetilpropil) fenil)etinil)heptan-4-ol; 4-(3-(3-aminopropil) fenil)-2-fenilbut-3-in-2-ol; 1-(3-(3-aminopropil) fenil)-4-metilpent-1-in-3-ol; 1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3,4,4-trimetilpent-1-in-3-ol; *(R)*-3-(3-(3-aminopropil) fenil)-1-fenilprop-2-in-1-ol; 1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3-isopropil-4-metilpent-1-in-3-ol; 4-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)-2,6-dimetilheptan-4-ol; 1-(3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol; 3-(3-(3-etilpent-1-inil) fenil)propan-1-amina; 3-(3-(3-propilhex-1-inil) fenil)propan-1-amina; 3-amino-1-(3-(3-etilpent-1-inil) fenil)propan-1-ol; 3-amino-1-(3-(3-propilhex-1-inil) fenil)propan-1-ol; 3-amino-1-(3-(3-etilpent-1-inil) fenil)-2-metilpropan-1-ol; 1-(3-(3-amino-1-hidroxi-2-metilpropil) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol; 1-amino-3-(3-(3-etilpent-1-inil) fenil)propan-2-ol; 1-(3-(3-amino-2-hidroxipropil) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol; 3-amino-2-metil-1-(3-(3-propilhex-1-inil) fenil)propan-1-ol; 4-((3-(3-amino-1-hidroxi-2-metilpropil) fenil)etinil)heptan-4-ol; 4-((3-(3-amino-2-hidroxipropil) fenil)etinil)heptan-4-ol; 1-amino-3-(3-(3-propilhex-1-inil) fenil)propan-2-ol.

19

[0033] En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde Z es $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$ y R^5 es carbociclilo.

[0034] En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde R^5 es cicloalquilo, Y es un enlace y el compuesto tiene una estructura de Fórmula (D):



Fórmula (D)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido, estereoisómero, isómero geométrico o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

p es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9;

R^1 y R^2 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^3 y R^4 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R^6 es el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo;

cada R^7 y cada R^8 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o $-C(=O)R^9$; o R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^9 es el mismo o diferente e independientemente alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{23} y R^{24} son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo; o R^{23} y R^{24} juntos forman un oxo;

R^{12} y R^{13} son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo o $-C(=O)R^9$; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o $-OR^6$; y

cada R^{19} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, $-OR^6$, halo o fluoroalquilo.

[0035] En otra realización es el compuesto de Fórmula (D) donde cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno. En otra realización es el compuesto de Fórmula (D) donde R^1 y R^2, son

cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo. En otra realización es el compuesto de Fórmula (D) donde p es 3 y R^5 es un ciclopentilo sustituido o no sustituido. En otra realización es el compuesto de Fórmula (D) donde p es 4, y R^5 es un ciclohexilo sustituido o no sustituido. En otra realización es el compuesto de Fórmula (D) donde p es 5, y R^5 es un cicloheptilo sustituido o no sustituido. En otra realización es el compuesto de Fórmula (D) donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno. En otra realización es el compuesto de Fórmula (D) donde m es 0. En otra realización es el compuesto de Fórmula (D) donde q es 0. En otra realización es el compuesto de Fórmula (D) donde q es 1, 2, 3, 4 o 5, y cada R^{19} es independientemente alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo.

[0036] En otra realización es el compuesto seleccionado de los siguientes:

[0037] 3-(3-(ciclopentiletinil) fenil)propan-1-amina; 3-(3-(ciclohexiletinil) fenil)propan-1-amina; 3-amino-1-(3-(ciclopentiletinil) fenil)propan-1-ol; 3-amino-1-(3-(ciclohexiletinil) fenil)propan-1-ol; 1-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)ciclohexanol; 1-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)-2,2,6,6-tetrametilciclohexanol; 1-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)ciclopentanol; 3-(3-(cicloheptiletinil) fenil)propan-1-amina; 3-amino-1-(3-(cicloheptiletinil) fenil)propan-1-ol; 1-amino-3-(3-(cicloheptiletinil) fenil)propan-2-ol; 1-amino-3-(3-(ciclohexiletinil) fenil)propan-2-ol; 1-amino-3-(3-(ciclopentiletinil) fenil)propan-2-ol; 1-((3-(3-amino-2-hidroxipropil) fenil)etinil)ciclopentanol; 1-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)ciclopentanol; 1-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)ciclohexanol; 1-((3-(3-amino-2-hidroxipropil) fenil)etinil)cicloheptanol; 1-((3-(3-amino-2-hidroxipropil) fenil)etinil)ciclohexanol; 1-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)cicloheptanol; y 1-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)cicloheptanol.

[0038] En otra realización es el compuesto de Fórmula (D) donde R^{12} es hidrógeno, y R^{13} es $-C(=O)R^9$, donde R^9 es alquilo. En otra realización es el compuesto de Fórmula (D) donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno. En otra realización es el compuesto de Fórmula (D), donde m es 0. En otra realización es el compuesto de la reivindicación 36, donde q es 1, 2, 3, 4 o 5, y cada R^{19} es independientemente alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo. En otra realización es el compuesto de Fórmula (D), donde p es 4, y R^5 es un ciclohexilo sustituido o no sustituido.

21

[0039] En otra realización es el compuesto *N*-(3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclohexil)etinil) fenil)propil)acetamida.

[0040] En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde Z es $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$, donde R^5 es heterociclilo y es un enlace. En otra realización es el compuesto donde el heterociclilo puede ser sustituido opcionalmente con $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo. En otra realización es el compuesto donde cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno.

[0041] En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde Z es $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$, donde Y es un enlace, R^5 es heterociclilo y el heterociclilo puede ser sustituido opcionalmente con $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo, y cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno y donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

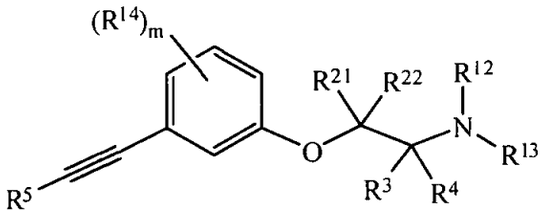
[0042] En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde Z es $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$, donde Y es un enlace, R^5 es heterociclilo y el heterociclilo puede ser sustituido opcionalmente con $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo, y cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno y donde cada uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^{23} y R^{24} es hidrógeno. En otra realización es el compuesto donde m es 0.

[0043] En otra realización es el compuesto seleccionado de los siguientes:
4-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-ol; y 4-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)tetrahidro-2H-piran-4-ol.

[0044] En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde Z es $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$, y R^5 es heteroarilo y es un enlace. En otra realización es el compuesto donde cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno. En otra realización es el compuesto donde R^1 y R^2, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo. En otra realización es el compuesto donde cada uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^{23} y R^{24} es hidrógeno. En otra realización es el compuesto donde m es 0.

[0045] En otra realización es el compuesto donde el compuesto es seleccionado de:
3-(3-(piridin-2-iletinil) fenil)propan-1-amina; 3-(3-(piridin-3-iletinil) fenil)propan-1-amina; 3-(3-(piridin-4-iletinil) fenil)propan-1-amina; 3-(3-(tiofen-2-iletinil) fenil)propan-1-amina; y 3-(3-(tiofen-3-iletinil) fenil)propan-1-amina.

[0046] En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde Z es $-O-C(R^{21})(R^{22})-$, Y es un enlace y el compuesto tiene una estructura de Fórmula (E):



Fórmula (E)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido, estereoisómero, isómero geométrico o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente hidrógeno, C_1-C_5 alquilo o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o alquilo;

R^5 es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^6 es el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo;

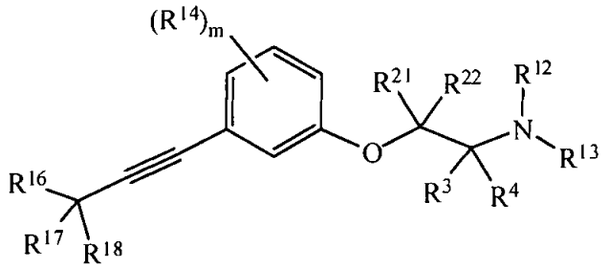
R^9 es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{12} y R^{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o -C(=O)R^9; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo; y

cada R^{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o -OR^6.

[0047] En otra realización es el compuesto de Fórmula (E) donde R^5 es un carbociclilo insaturado. En otra realización es el compuesto de Fórmula (E) donde R^5 es un carbociclilo bicíclico. En otra realización es el compuesto de Fórmula (E) donde R^5 es norbornilo.

[0048] En otra realización es el compuesto de Fórmula (E) donde R^5 es -C(R^{16})(R^{17})(R^{18}), Y es un enlace y el compuesto tiene una estructura de Fórmula (F):



Fórmula (F)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido, estereoisómero, isómero geométrico o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente hidrógeno, C_1-C_5 alquilo o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R^6 es el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo;

R^9 es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{12} y R^{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o

-C(=O)R^9; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

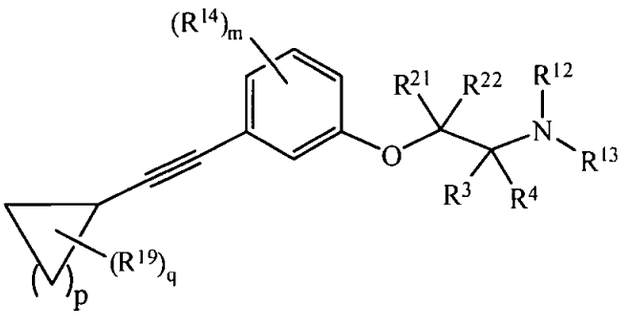
cada R^{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o -OR^6; y

R^{16}, R^{17} y R^{18} son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo, -OR^6, carbociclilo o arilo.

[0049] En otra realización es el compuesto de Fórmula (F) donde cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno. En otra realización es el compuesto de Fórmula (F) donde cada uno de R^{21}, R^{22}, R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo. En otra realización es el compuesto de Fórmula (F) donde m es 0. En otra realización es el compuesto de Fórmula (F) donde cada uno de R^{16}, R^{17} y R^{18} es independientemente hidrógeno, alquilo o -OR^6, donde cada R^6 es independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo. En otra realización es el compuesto de Fórmula (F) donde cada uno de R^{16}, R^{17} y R^{18} es independientemente hidrógeno, alquilo o arilo.

[0050] En otra realización es el compuesto seleccionado de: 4-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)heptan-4-ol; 1-(3-(2-aminoetoxi) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol; 1-(3-(2-aminoetoxi) fenil)-3-isopropil-4-metilpent-1-in-3-ol; 5-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)nonan-5-ol; 4-(3-(2-aminoetoxi) fenil)-2-metilbut-3-in-2-ol; 2-(3-(hept-1-inil) fenoxi)etanamina; 4-(3-(2-aminoetoxi) fenil)but-3-in-1-ol; 2-(3-(3-fenilprop-1-inil) fenoxi)etanamina; 2-(3-(4-metilpent-1-inil) fenoxi)etanamina; 6-(3-(2-aminoetoxi) fenil)hex-5-in-1-ol; 2-(3-(3-etilpent-1-inil) fenoxi)propan-1-amina; 2-(3-(3-propilhex-1-inil) fenoxi)propan-1-amina; 1-(3-(2-aminoetoxi) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol; 4-((3-(1-aminopropan-2-iloxi) fenil)etinil)heptan-4-ol; 2-(3-(3-etilpent-1-inil) fenoxi)etanamina; y 2-(3-(3-propilhex-1-inil) fenoxi)etanamina.

[0051] En otra realización es el compuesto de Fórmula (E), donde R^5 es carbociclilo. En otra realización es el compuesto de Fórmula (E) donde R^5 es a cicloalquilo, Y es un enlace y el compuesto tiene una estructura de Fórmula (G):



Fórmula (G)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido, estereoisómero, isómero geométrico o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

p es 1, 2, 3, 4 o 5;

q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9;

2A

R^{21} y R^{22} son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, C_1-C_5 alquilo o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R^6 es el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo;

R^9 es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{12} y R^{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o -C(=O)R^9; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o -OR^6; y

cada R^{19} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, –OR^6, halo o fluoroalquilo.

[0052] En otra realización es el compuesto de Fórmula (G) donde cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno. En otra realización es el compuesto de Fórmula (G) donde m es 0. En otra realización es el compuesto de Fórmula (G) donde R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo. En otra realización es el compuesto de Fórmula (G) donde cada uno de R^{21}, R^{22}, R^3 y R^4 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo. En otra realización es el compuesto de Fórmula (G) donde, q es 0 o 1, y cada R^{19} es independientemente alquilo o –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo.

[0053] En otra realización el compuesto es seleccionado de: 1-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)ciclopentanol; 1-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)ciclohexanol; 2-(3-(ciclohexiletinil) fenoxi)etanamina1-((3-(1-aminopropan-2-iloxi) fenil)etinil)ciclopentanol; 1-((3-(1-aminopropan-2-iloxi) fenil)etinil)ciclohexanol; 1-((3-(1-aminopropan-2-iloxi) fenil)etinil)cicloheptanol; 2-(3-(cicloheptiletinil) fenoxi)etanamina; 2-(3-(cicloheptiletinil) fenoxi)propan-1-amina; 2-(3-(ciclohexiletinil) fenoxi)propan-1-amina; 2-(3-(ciclopentiletinil) fenoxi)propan-1-amina; 2-(3-(ciclopentiletinil) fenoxi)-etanamina; y 1-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)-cicloheptanol.

[0054] En otra realización es el compuesto de Fórmula (E) donde R^5 es heterociclilo. En otra realización es el compuesto de Fórmula (E) donde m es 0 y cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno. En otra realización es el compuesto de Fórmula (E) donde cada uno de R^{21}, R^{22}, R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo.

[0055] En otra realización es el compuesto 2-(3-(piridin-3-iletinil) fenoxi)etanamina.

[0056] En otra realización es el compuesto de Fórmula (E), donde R^5 es arilo.

[0057] En otra realización es el compuesto 2-(3-(feniletinil) fenoxi)etanamina.

[0058] En otra realización es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (A)-(G).

[0059] En aún otras realizaciones un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un IC50 de aproximadamente de 1uM o menos cuando se ensaya in vitro,

25

utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende adicionalmente CRALBP, donde el compuesto es estable en solución durante al menos 1 semana a temperatura ambiente. En una realización específica, el compuesto inhibe la producción de 11-cis-retinol con un IC50 de aproximadamente 100 nM o menos cuando se ensaye in vitro, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende adicionalmente CRLABP, donde el compuesto es estable en solución durante al menos 1 semana a temperatura ambiente. En una realización adicional, el compuesto inhibe la producción de 11-cis-retinol con un IC50 de aproximadamente 10 nM o menos cuando se prueba in vitro, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende adicionalmente CRALBP, donde el compuesto es estable en solución durante al menos 1 semana, 1 mes, 2 meses, 4 meses, 6 meses, 8 meses, 10 meses, 1 año, 2 años, 5 años o más, a temperatura ambiente.

[0060] En una realización adicional es un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa que resulta de la producción de 11-cis-retinol, donde dicha reacción de isomerasa ocurre en RPE, y donde dicho compuesto tiene un valor ED50 de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En una realización adicional es un compuesto no retinoide de donde el valor ED50 se mide después de administrar una dosis sencilla del compuesto a dicho sujeto durante aproximadamente 2 horas o más. En una realización adicional el compuesto es un compuesto de amina enlazado con alquinil fenilo. En una realización adicional el compuesto es un compuesto no retinoide.

[0061] En una realización adicional es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un IC50 de aproximadamente 1 uM o menos cuando se prueba in vitro, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende adicionalmente CRALBP, donde el compuesto es estable en solución durante al menos 1 semana a temperatura ambiente. En una realización adicional es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa que resulta en la producción de 11-cis-retinol, donde dicha reacción de isomerasa ocurre en RPE, y donde dicho compuesto tiene un valor ED50 de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto.

[0062] En otra realización, la presente invención proporciona un método para modular el flujo de cromóforos en un ciclo retinoide que comprende introducir en un sujeto un compuesto aquí descrito, que incluye un compuesto de cualquiera de las formulas (A)-(G), subestructuras respectivas de las mismas. En una realización adicional el método resulta en la reducción del pigmento lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto. En aún otra realización el pigmento lipofuscina es N-retiniliden-N-retinil-etanolamina (A2E).

[0063] En aún otra realización es un método para tratar una enfermedad o desorden oftálmico en un sujeto, comprende la administración al sujeto de compuestos o de la composición farmacéutica aquí descrita. En una realización adicional, la enfermedad o desorden oftálmico es una degeneración macular relacionada con la edad o una distrofia macular de Stargardt. En aún otra realización el método resulta en una reducción del pigmento lipofuscina acumulado en el ojo del sujeto. En aún otra realización el pigmento lipofuscina es N- retiniliden-N-retinil-etanolamina (A2E).

[0064] En realizaciones adicionales, la enfermedad o desorden oftálmico es seleccionado de desprendimiento de retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, distrofia de conos-bastoncillos, distrofia de fondo de Sorsby, neuropatía óptica, enfermedad retinal inflamatoria, retinopatía diabética, maculopatia diabética, oclusión de vasos sanguíneos retínales, retinopatía de premadurez, o lesión retinal relacionada con reperfusión isquémica, vitreoretinopatía proliferativa, distrofia retinal, neuropatía óptica hereditaria, distrofia de fondo de Sorsby, uveítis, una lesión retinal, un desorden retinal asociado con la enfermedad de Alzheimer, un desorden retinal asociado con esclerosis múltiple, un desorden retinal asociado con enfermedad de Parkinson, un desorden retinal asociado con infección viral, un desorden retinal relacionado con sobreexposición a la luz, miopía, y un desorden retinal asociado con SIDA.

[0065] En una realización adicional es un método para inhibir la adaptación oscura de una celda fotoreceptora de bastoncillo de la retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto aquí descrito, incluyendo un compuesto de cualquiera de las fórmulas (A)-(G) y sus respectivas subestructuras.

[0066] En una realización adicional es un método para inhibir la regeneración de rodopsina en una célula fotoreceptora de bastoncillo de la retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto de cualquiera de las formulas (A)-(G) y sus respectivas subestructuras, un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un IC50 de aproximadamente 1 uM o menos cuando se prueba in vitro, utilizar el extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende adicionalmente CRLABP, donde el compuesto es estable en solución por al menos 1 semana a temperatura ambiente, o un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa que resulta en la producción de 11-cis-retinol, donde dicha reacción de isomerasa ocurre en RPE y donde dicho compuesto tiene un valor ED50 de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto.

[0067] In a further embodiment es a método de reducing ischemia en an eye de a subject comprising administering to the subject el pHarmaceutical composition de un compuesto de una cualquera de las Fórmulas (A)-(G) y sus respectivas subestructuras de los mismos, a compuesto that inhibe la producción de 11-cis-retinol con un IC50 de aproximadamente 1uM o menos when assayed en vitro, utilizing extract de cells that express RPE65 y LRAT, donde the extract further comprises

CRALBP, donde el compuesto es stabla en solución for at least about 1 week a temperatura ambiente, o Un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa que resulta en production de 11-cis retinol, donde dicha reacción de isomerasa ocurre en RPE, y donde dicho compuesto tiene un valor ED50 de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. en a further embodiment, el pHarmaceutical composition es administered under conditions y at a tiempo sufficient to inhibit dark adaptation de a rod photoreceptor cell, thereby reducing ischemia en the eye.

[0068] En una realización adicional es un método para inhibir la neovascularización de la retina de un ojo de un sujeto que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de un compuesto de cualquier de las formulas (A)-(G), y sus respectivas subestructuras. En una realización específica, la composición farmacéutica se administra bajo condiciones y en un tiempo suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo, inhibiendo por lo tanto la neovascularización de la retina.

[0069] En una realización adicional es un método para inhibir la degeneración de la célula de la retina en una retina que comprende poner en contacto la retina con el compuesto de la formula (A), un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un IC50 de aproximadamente 1 uM o menos cuando se prueba in vitro, utilizando extracto de células que expresen RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende adicionalmente CRALBP, donde el compuesto es estable en solución durante al menos 1 semana a temperatura ambiente, o un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa que resulta en la producción de 11-cis-retinol, donde dicha reacción de isomerasa ocurre en RPE, y donde dicho compuesto tiene un valor ED50 de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En una realización adicional, la composición farmacéutica se administra bajo condiciones y a un tiempo suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo, reduciendo por lo tanto la isquemia en el ojo. En una realización específica es el método donde la célula retinal es una célula neuronal de la retina. En una cierta realización, la célula neuronal de la retina es una célula fotoreceptora.

[0070] En otra realización, se provee un método para tratar una enfermedad o desorden oftálmico en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de la composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto que tiene una estructura de cualquiera de las formulas (A)-(G) como se describió más arriba y aqui. En una realización, la enfermedad o desorden oftálmico es una enfermedad o desorden retinal. En realizaciones especificas, la enfermedad o desorden de la retina es una degeneración macular relacionad con la edad o la distrofia macular de Stargardt. En otra realización la enfermedad o desorden oftálmico se selecciona de desprendimiento retinal, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, neuropatía óptica, enfermedad retinal inflamatoria, vitreoretinopatía

proliferativa, distrofia retinal, neuropatía óptica hereditaria, distrofia de fondo de Sorsby, uveítis, una lesión retinal, un desorden retinal asociado con la enfermedad de Alzheimer, un desorden retinal asociado con la esclerosis múltiple, un desorden retinal asociado con la enfermedad de Parkinson, un desorden retinal asociado con una infección viral, un desorden retinal relacionado con una sobreexposición a la luz, y un desorden retinal asociado con Sida. En aún otra realización, la enfermedad o desorden oftálmico se selecciona de retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de vasos sanguíneos de la retina, retinopatía de premadurez, o lesión retinal relacionada con reperfusión por isquemia.

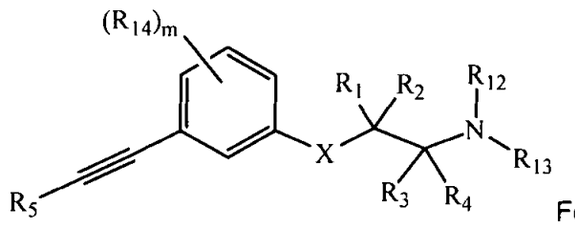
[0071] Se provee adicionalmente un método para reducir el pigmento lipofuscina acumulado en la retina de un sujeto que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica descrita aquí. En una realización el pigmento lipofuscina es N-retiniliden-N-retinil-etanolamina (A2E).

[0072] En otra realización, se provee un método para inhibir al menos un ciclo visual trans-cis isomerasa, donde el método comprende poner en contacto la célula con un compuesto que tiene una estructura de cualquiera de las formulas (A)-(G) como se describen aquí, limitando por lo tanto el al menos un ciclo visual trans-cis isómerasa. En una cierta realización, la célula es una célula epitelial de pigmento de retinal (RPE).

[0073] También se proporciona aquí en otra realización un método para inhibir al menos un ciclo visual trans-cis isomerasa en un sujeto que comprende la administración al sujeto de la composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto que tiene una estructura de cualquiera de las fórmulas (A)-(G) como se describe aquí. En ciertas realizaciones, el sujeto es un humano o es un animal no humano.

[0074] En realizaciones particulares de los métodos descritos más arriba y aquí, la acumulación del pigmento lipofuscina se inhibe en un ojo del sujeto, y en ciertas realizaciones, el pigmento lipofuscina es N-retiniliden-N-retinil etanolamina (A2E). En otras ciertas realizaciones, la degeneración de una célula retinal es inhibida. En una realización especifica, la célula retinal es una célula neuronal retinal, donde la célula neuronal retinal es una célula fotoreceptora, una célula amacrina, una célula horizontal, una célula de ganglion, o una célula bipolar. En otra realización especifica, la célula retinal es una célula epitelial de pigmento retinal (RPE).

[0075] Adicionalmente, en una realización, se provee un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (I):



Fórmula (I)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-

29

óxido o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

R_1 y R_2 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, -OR_6, -NR_7R_8 o carbociclilo; o

R_1 y R_2 forman un oxo;

R_3 y R_4 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o alquilo;

R_5 es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R_6 es hidrógeno o alquilo;

R_7 y R_8 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, o -C(=O)R_9; o R_7 y R_8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

R_9 es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

X es –C(R_{10})(R_{11})- o -O-;

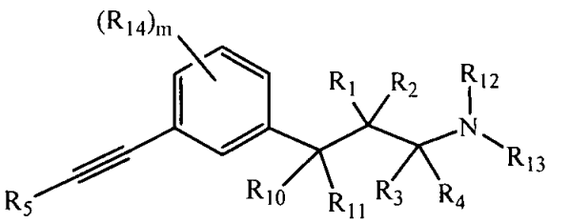
R_{10} y R_{11} son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, -OR_6, -NR_7R_8 o carbociclilo; o

R_{10} y R_{11} forman un oxo;

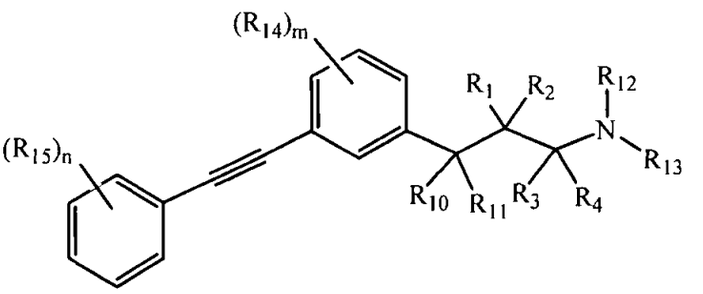
R_{12} y R_{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o -C(=O)R_9; o R_{12} y R_{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo; y

cada R_{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o -OR_6.

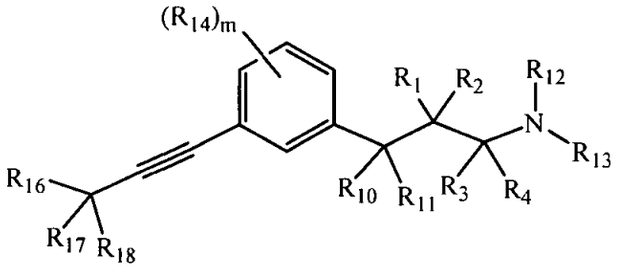
[0076] También se proveen compuestos que tienen estructuras de las Fórmulas (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa) y (IIIb):



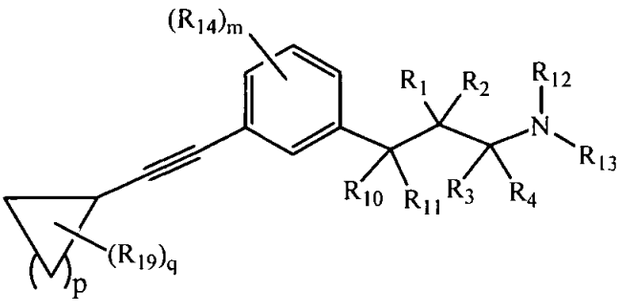
Fórmula (II)



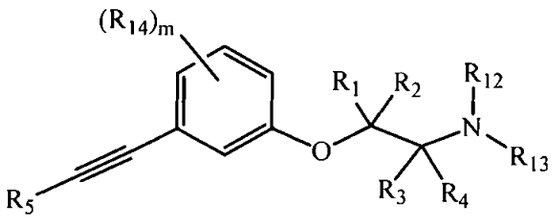
Fórmula (IIa)



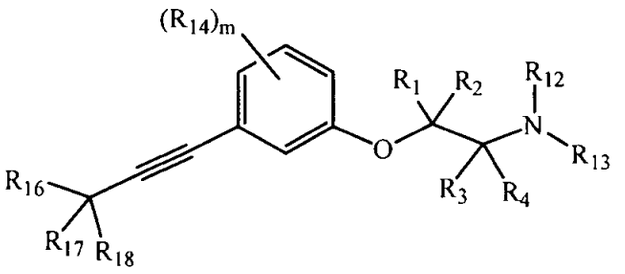
Fórmula (IIb)



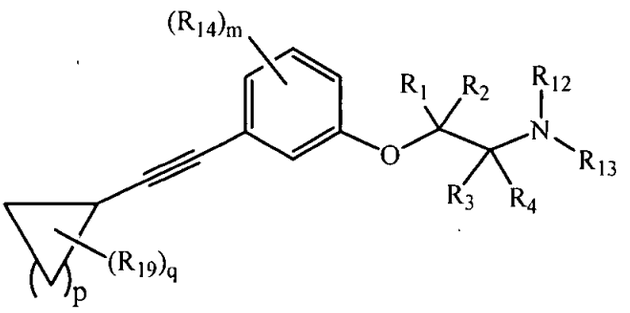
Fórmula (IIc)



Fórmula (III)



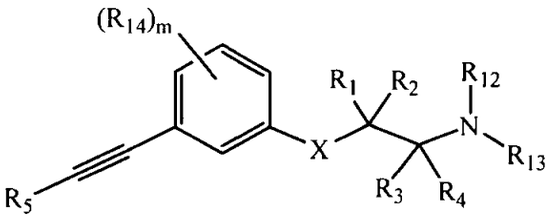
Fórmula (IIIa)



Fórmula (IIIb)

donde, m, n, p, q, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18} y R_{19}, son como se definió más arriba y aquí (véase la Descripción Detallada).

[0077] Otra realización provee una composición farmacútica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (I):

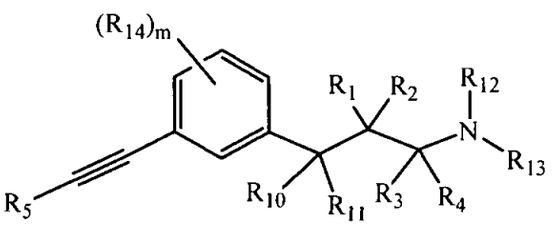


Fórmula (I)

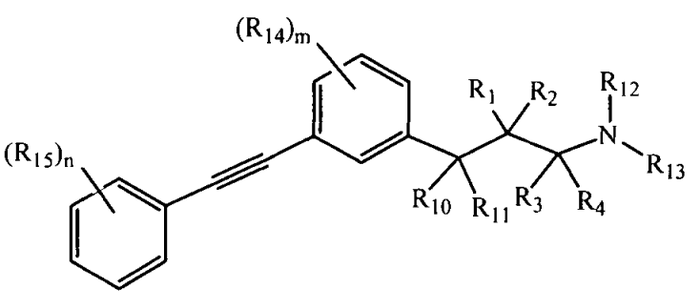
como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido o prodroga del mismo, donde:

donde, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{12}, R_{13}, R_{14} y X son como se define aquí.

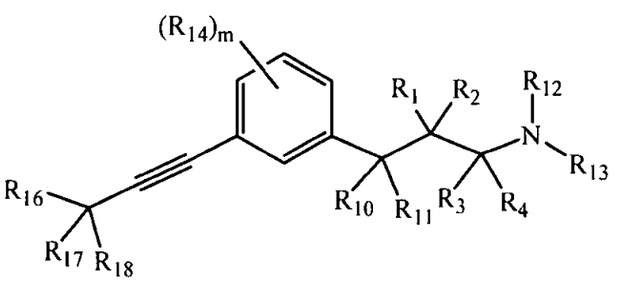
[0078] También se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que tiene una estructura de cualquiera de la Fórmulas (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa) y (IIIb):



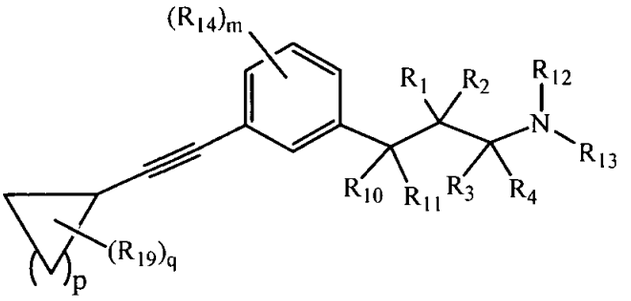
Fórmula (II)



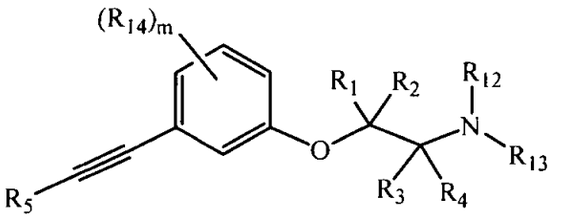
Fórmula (IIa)



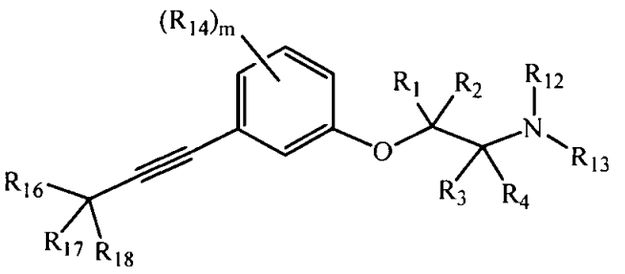
Fórmula (IIb)



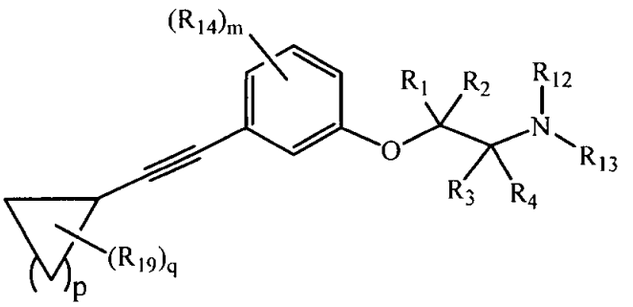
Fórmula (IIc)



Fórmula (III)



Fórmula (IIIa)



Fórmula (IIIb)

donde, m, n, p, q, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18} y R_{19} son como se definió más arriba y aquí (véase la Descripción Detallada).

[0079] En una realización adicional se provee una composición farmacútica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto divulgado aquí, incluyendo sin limitación un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (A)-(G) y (I)-(III), y las respectivas subestructuras de los mismos.

[0080] En aún otra realización es un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un IC_{50} de aproximadamente 1 μM o menos cuando se prueba in vitro, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende adicionalmente CRALBP, donde el compuesto es estable en solución durante al

menos 1 semana a temperatura ambiente. En una realización especifica, el compuesto inhibe la producción de 11-cis-retinol con un IC_{50} de aproximadamente 100 nM o menos cuando se prueba in vitro, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende adicionalmente CRALBP, donde el compuesto es estable en solución durante al menos aproximadamente 1 semana a temperatura ambiente. En una realización adicional, el compuesto inhibe la producción de 11-cis-retinol con un IC_{50} de aproximadamente 10 nM cuando se prueba in vitro, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende adicionalmente CRALBP, donde el compuesto es estable en solución durante al menos aproximadamente 1 semana, 1 mes, 2 meses, 4 meses, 6 meses, 8 meses, 10 meses, 1 año, 2 años, 5 años o más, a temperatura ambiente.

[0081] En una realización adicional es un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa que resulta en la producción de 11-cis-retinol, donde dicha reacción de isomerasa ocurre en RPE, y donde dicho compuesto tiene un valor ED_{50} de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En una realización adicional es un compuesto no retinoide del cual el valor ED_{50} se mide después de administrar una dosis individual del compuesto a dicho sujeto durante aproximadamente 2 horas o más. En una realización adicional el compuesto es un compuesto de amina unida con alquinil fenilo. En una realización adicional el compuesto es un compuesto no retinoide.

[0082] En una realización adicional es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un IC_{50} de aproximadamente 1 uM o menos cuando se prueba in vitro, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende adicionalmente CRALBP, donde el compuesto es estable en solución durante al menos 1 semana a temperatura ambiente. En una realización adicional es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa resultante en la producción de 11-cis-retinol, donde dicha reacción de isomerasa ocurren en RPE, y donde dicho compuesto tiene un valor ED_{50} de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto.

[0083] En otra realización, la presente invención proporciona un método para modular el flujo de cromóforo en un ciclo retinoide que comprende la introducción en un sujeto de un compuesto divulgado aquí, incluyendo un compuesto de cualquiera de las formulas (A)-(G) y (I)-(III) y sus respectivas subestructuras. En una realización adicional el método resulta en una reducción de pigmento lipofuscina acumulado en el ojo del sujeto. En aún otra realización el pigmento lipofuscina es N-retiniliden-N-retinil-etanolamina (A2E).

[0084] En aún otra realización es un método para tratar una enfermedad o desorden oftálmico en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de compuestos o la

composición farmacéutica descritos aquí. En una realización adicional, la enfermedad o desorden oftálmico es una degeneración macular relacionada con la edad o distrofia macular de Stargardt. En aún otra realización el método resulta en una reducción del pigmento lipofuscina acumulado en el ojo del sujeto. En aún otra realización el pigmento lipofuscina es N-retiniliden-N-retinil-etanolamina (A2E).

[0085] En realizaciones adicionales, la enfermedad o desorden oftálmico es seleccionada de desprendimiento de retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, distrofia de bastoncillo-cono, distrofia de fondo de Sorsby, neuropatía óptica, enfermedad retinal inflamatoria, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de vasos sanguíneos de la retina, retinopatía de prematurez, o lesión retinal relacionada con reperfusión por isquemia, vitreoretinopatía proliferativa, distrofia retinal, neuropatía óptica hereditaria, distrofia de fondo de Sorsby, uveítis, una lesión retinal, un desorden retinal asociado con enfermedad de Alzheimer, un desorden retinal asociado con esclerosis múltiple, un desorden retinal asociado con la enfermedad de Parkinson, un desorden retinal asociado con infección viral, un desorden retinal asociado con sobreexposición a la luz, miopía, y un desorden retinal asociado con SIDA.

[0086] En una realización adicional es un método para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo de la retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto aquí descrito, incluyendo un compuesto de cualquiera de las formula (A)-(G) y (I)-(III), y sus respectivas subestructuras.

[0087] En una realización adicional es un método para inhibir la regeneración de la rodopsina en una célula fotoreceptora de bastoncillo de la retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto de una cualquiera de las formulas (A)-(G) y (I)-(III), y sus respectivas subestructuras, un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un IC_{50} de aproximadamente 1 μM o menos cuando se prueba in vitro, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende adicionalmente CRALBP, donde el compuesto es estable en solución durante al menos 1 semana a temperatura ambiente, o un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa que resulta en la producción de 11-cis-retinol, donde dicha reacción de isomerasa ocurre en RPE, y donde dicho compuesto tiene un valor ED_{50} de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto.

[0088] En una realización adicional es un método para reducir la isquemia en un ojo de un sujeto que comprende la administración al sujeto de la composición farmacéutica de un compuesto de una cualquiera de las formulas (A)-(G) y (I)-(III), y sus respectivas subestructuras, un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con IC_{50} de aproximadamente 1 μM o menos cuando se prueba in vitro, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende adicionalmente CRALBP, donde el compuesto es estable en solución durante al menos 1 semana aproximadamente a temperatura ambiente, o un compuesto no retinoide que inhibe

una reacción de isomerasa que resulta en la producción de 11-cis-retinol, donde dicha reacción de isomerasa ocurre en RPE, y donde dicho compuesto tiene un valor ED_{50} de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En una realización adicional, la composición farmacéutica se administra bajo condiciones y en un tiempo suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de la célula fotoreceptora de bastoncillo, reduciendo por lo tanto la isquemia en el ojo.

[0089] En una realización adicional es un método para inhibir la neovascularización de la retina de un ojo de un sujeto que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de un compuesto de una cualquiera de las formulas (A)-(G) y (I)-(III), y sus respectivas subestructuras. En una realización específica, la composición farmacéutica se administra bajo condiciones y en un tiempo suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de la célula fotoreceptora de bastoncillo, inhibiendo por lo tanto la neovascularización en la retina.

[0090] En una realización adicional es un método para inhibir la degeneración de la célula retinal en una retina que comprende poner en contacto la retina con el compuesto de la formula (A), un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un IC_{50} de aproximadamente 1 μM o menos cuando se prueba in vitro, utilizando el extracto de células que expresan RPE65 y un LRAT, donde el extracto comprende adicionalmente CRALBP, donde el compuesto es estable en solución durante al menos aproximadamente 1 semana a temperatura ambiente, o un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa que resulta en la producción de 11-cis-retinol, donde dicha reacción de isomerasa ocurre en RPE, y donde dicho compuesto tiene un valor ED_{50} de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En una realización adicional, la composición farmacéutica se administra bajo condiciones y en un tiempo suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo, reduciendo por lo tanto la isquemia en el ojo. En una realización específica es el método donde la célula retinal es una célula neuronal de la retina. En una cierta realización, la célula neuronal de la retina es una célula fotoreceptora.

[0091] En otra realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o desorden oftálmico en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de la composición farmacéutica que comprende un vehículo aceptable farmacéuticamente y un compuesto que tiene una estructura de cualquiera de las formulas (A)-(G) y (I)-(III) como se describe más arriba y aquí. En una realización, la enfermedad o desorden oftálmico es una enfermedad o desorden retinal. En realizaciones especificas, la enfermedad o desorden retinal es una degeneración macular relacionada con la edad o distrofia macular de Stargardt. En otra realización, la enfermedad o desorden oftálmico es seleccionado de desprendimiento de retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, neuropatía óptica, enfermedad retinal inflamatoria, vitreoretinopatía proliferativa, distrofia retinal, neuropatía óptica hereditaria, distrofia

de fondo de Sorsby, uveítis, una lesión retinal, un desorden retinal asociado con la enfermedad de Alzheimer, un desorden retinal asociado con la esclerosis múltiple, un desorden retinal asociado con la enfermedad de Parkinson, un desorden retinal asociado con una infección viral, un desorden retinal asociado con la sobreexposición a la luz, y un desorden retinal asociado con el Sida. En aún otra realización, la enfermedad o desorden oftálmico se selecciona de retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de vasos sanguíneos de la retina, retinopatía de premadurez, o lesión retinal relacionada con la reperfusión por isquemia.

[0092] Se proporciona adicionalmente un método para reducir el pigmento lipofuscina acumulado en la retina de un sujeto que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica descrita aquí. En una realización el pigmento lipofuscina es N-retiniliden-N-retinil-etanolamina (A2E).

[0093] En otra realización, se proporciona un método para inhibir al menos un ciclo visual trans-cis isomerasa en una célula, donde el método comprende poner en contacto la célula con un compuesto que tiene una estructura de cualquiera de las formulas (A)-(G) y (I)-(III) como se describe aquí, inhibiendo por tanto en al menos un ciclo visual *trans-cis* isomerasa. En una cierta modalidad, la célula es una célula epitelial de pigmento de retina (RPE).

[0094] También provisto aquí en otra realización es un método para inhibir en al menos un ciclo visual *trans-cis* isomerasa en un sujeto que comprende la administración al sujeto de la composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto que tiene una estructura de cualquiera de las formulas (A)-(G) y (I)-(III) como se describe aquí. En ciertas realizaciones, el sujeto es un humano o es un animal no humano.

[0095] En realizaciones particulares de los métodos descritos más arriba y aquí, la acumulación del pigmento lipofuscina se inhibe en el ojo del sujeto, y en ciertas realizaciones particulares, el pigmento lipofuscina es N-retiniliden-N-retinil-etanolamina (A2E). En ciertas realizaciones, la degeneración de una célula retinal es inhibida. En una realización específica como la célula retinal es una célula neuronal de la retina, donde la célula neuronal de la retina es una célula fotoreceptora, una célula amacrina, una célula horizontal, una célula de ganglion, o una célula bipolar. En otra realización especifica, la célula retinal es una célula epitelial de pigmento de retina (RPE).

[0096] Tal como se usa aquí y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "una", "y" y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto claramente dicte otras cosas. Así, por ejemplo, la referencia a "un agente" incluye una pluralidad de tales agentes, y la referencia a "la célula" incluye referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y equivalentes de las mismas conocidas para los expertos en la técnica, y así sucesivamente. Cuando se utilizan aquí rangos para propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como

formula química, todas las combinaciones y subcombinaciones de rango y realizaciones especificas aquí se entienden como incluidas. El término "aproximadamente" cuando se refiere a un número o a un rango numérico significa que el número o rango numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error estadístico experimental), y así el número o rango numérico puede variar entre 1% y 15% del número o rango numérico establecido. El término "que comprende" (y términos relacionados tales como "comprenden" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") no pretende excluir que en otras ciertas realizaciones, por ejemplo, una realización de una composición de materia, composición, método, o proceso, o similares, descritos aquí, puede "consistir de" o "consistir esencialmente de" las características descritas.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

[0097] Todas las publicaciones, patentes, y solicitudes de patentes mencionadas en esta especificación se incorporan aquí como referencia al mismo grado que si cada publicación, patente o solicitud de patente individual fuera específica e individualmente indicada para ser incorporada como referencia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0098] Las características novedosas de la invención son definidas con particularidad en las reivindicaciones anexas. Un mejor entendimiento de las características y ventajas de la presente invención se obtendrá por referencia a la siguiente descripción detallada que define las realizaciones ilustrativas, en las cuales se utilizan los principios de la invención, y los dibujos acompañantes de los cuales:

[0099] La Figura 1 representa la inhibición dependiente de la concentración de la actividad de isomerasa por el Compuesto 2 en el sistema in vitro recombinante RPE65/LRAT.

[00100] La Figura 2 representa la inhibición dependiente de la concentración de la actividad de isomerasa por el Compuesto 2 in vivo.

[00101] La Figura 3 representa la inhibición dependiente de la concentración de la actividad de isomerasa por el Compuesto 18 in vivo.

[00102] La Figura 4 representa la inhibición dependiente de la concentración de la actividad de isomerasa por el Compuesto 19 in vivo.

[00103] La Figura 5 representa una inhibición dependiente de la concentración de la actividad de isomerasa por el Compuesto 2 in vivo.

[00104] La Figura 6 representa la inhibición dependiente de la concentración de la actividad de isomerasa por el Compuesto 18 in vivo.

[00105] La Figura 7 representa la inhibición dependiente de la concentración de la actividad de isomerasa por el Compuesto 19 in vivo.

[00106] La Figura 8 representa la inhibición dependiente de la concentración de la actividad de isomerasa por el Compuesto 100 in vivo.

[00107] La Figura 9 representa la inhibición dependiente de la concentración de la

actividad de isomerasa por el Compuesto 101 in vivo.

[00108] La Figura 10 representa un transcurso de tiempo para el porcentaje de inhibición de la actividad de isomerasa por el Compuesto 2 in vivo.

[00109] La Figura 11 representa un transcurso en el tiempo para el porcentaje de inhibición de la actividad de isomerasa por el Compuesto 18 in vivo.

[00110] La Figura 12 representa un transcurso en el tiempo para el porcentaje de inhibición de la actividad de isomerasa por el Compuesto 19 in vivo.

[00111] La Figura 13 representa una dosificación oral individual del Compuesto 36, a 1 mg/kg.

[00112] La Figura 14 representa una dosificación oral individual del Compuesto 36, a 5 mg/kg.

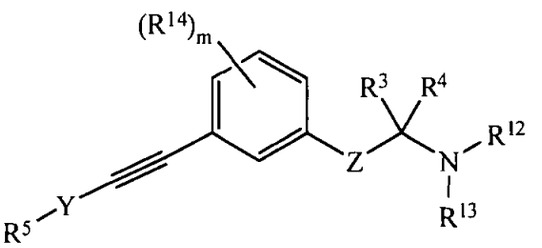
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[00113] Los compuestos derivados de alquinil fenilo que inhiben una etapa de isomerización del ciclo retinoide se describen aquí. Estos compuestos y composiciones que comprenden estos compuestos pueden ser utilizados para inhibir la degeneración de las células retinales o para potenciar la supervivencia de las células retinales. Los compuestos aquí descritos pueden, por lo tanto, ser útiles para tratar enfermedades y desordenes oftálmicos, tales como degeneración macular relacionada con la edad y enfermedad de Stargardt.

I. Compuestos derivados de Alquinil fenilo

[00114] En ciertas realizaciones, se produjeron compuestos derivados de alquinilo fenilo que comprenden una unidad estructural con un enlace *meta*-sususstituido que termina en nitrógeno. La unidad estructural que contiene nitrógeno puede ser, for ejemplo, una amina (*e.g.*, amina primaria, secundaria y terciaria), una amida o un *N*-heterociclilo. Los átomos enlazantes forman una combinación de enlaces químicos estables linealmente, que incluyen enlaces carbon-carbono. Enlaces carbono-oxígeno, y similares.

[00115] En una realización es un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (A):



Fórmula (A)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido, estereoisómero, isómero geométrico o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

Z es un enlace, -C(R^1)(R^2)-, -X-C(R^{21})(R^{22})-, -C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-, o –C(R^{23})(R^{24})-C(R^{25})(R^{26})-C(R^1)(R^2)-, -X-C(R^{21})(R^{22})-C(R^1)(R^2)-, -C(R^{32})(R^{33})-X-C(R^{21})(R^{22})-;

X es –O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -N(R^{31})-, -C(=O)-, -C(=CH_2)-, -C(=N-NR^{35})-, o -C(=N-OR^{35})-;

Y es un enlace, -C(R^{27})(R^{28})-, o -C(R^{27})(R^{28})-C(R^{29})(R^{30})-;

R^1 y R^2 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, -OR^6 o –NR^7R^8; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{21}, R^{22}, R^{32} y R^{33} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, C_1-C_5 alquilo, o fluoroalquilo;

R^{23} y R^{24} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, -OR^6, -NR^7R^8; o R^{23} y R^{24} juntos forman un oxo; u opcionalmente, R^{23} y un R^1 adyacente forman juntos un enlace directo para proveer un enlace doble; u opcionalmente, R^{23} y un R^1 adyacente forman juntos un enlace directo, y R^{24} y un R^2 adyacente forman juntos un enlace directo para proveer un enlace triple;

R^{25} y R^{26} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, -OR^6 o –NR^7R^8; o R^{25} y R^{26} juntos forman un oxo;

R^3 y R^4 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o Heterociclilo unido a *C*; o R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^5 es alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^6 es el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo;

cada R^7 y cada R^8 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -C(=O)R^9, SO_2R^9, CO_2R^9, SO_2NH_2, SO_2NHR^9 o $SO_2N(R^9)_2$; o R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^9 es el mismo o diferente y cada uno es independientemente alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{12} y R^{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(=O)R^9, SO_2R^9, CO_2R^9, SO_2NH_2, SO_2NHR^9 o $SO_2N(R^9)_2$; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo; y

cada R^{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o –OR^6;

cada R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{31} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o –OR^6; y

R^{30} y R^{35} son cada uno independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo.

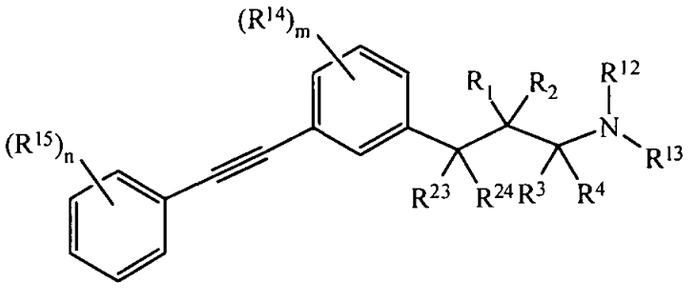
[00116] En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde Z es –C(R^{23})(R^{24})-

40

$C(R^1)(R^2)$-.

[00117] En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde R^5 es arilo. En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde R^5 es un carbociclilo insaturado. En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde R^5 es un carbociclilo bicíclico. En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde R^5 es norbornilo.

[00118] En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde R^5 es fenilo, Y es un enlace y el compuesto tiene una estructura de Fórmula (B):



Fórmula (B)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido, estereoisómero, isómero geométrico o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

R^1 y R^2 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o alquilo;

cada R^6 es el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo;

cada R^7 y cada R^8 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, o $-C(=O)R^9$; o R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^9 es el mismo o diferente e independientemente alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{23} y R^{24} son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo; o R^{23} y R^{24} juntos forman un oxo;

R^{12} y R^{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o $-C(=O)R^9$; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o $-OR^6$; y

cada R^{15} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, $-OR^6$, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, arilo o aralquilo.

[00119] En otra realización es el compuesto de Fórmula (B) donde cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno.

[00120] En otra realización es el compuesto de Fórmula (B) donde R^1 y R^2, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

[00121] En otra realización es el compuesto de Fórmula (B) donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno.

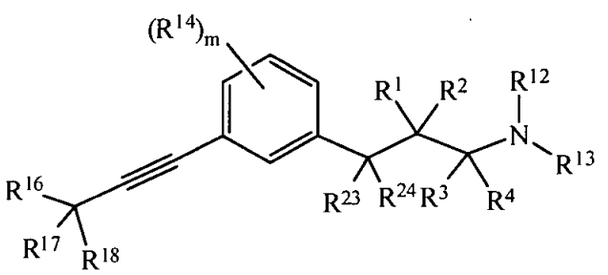
[00122] En otra realización es el compuesto de Fórmula (B) donde m es 0; n es 0, 1 o 2; y cada R^{15} es independientemente alquilo, $-OR^6$ o arilo.

[00123] En otra realización el compuesto es seleccionado de: 3-(3-((2,6-dimetilfenil)etinil) fenil)propan-1-amina; 3-(3-((2-metoxifenil)etinil) fenil)propan-1-amina; 3-(3-(feniletinil) fenil)propan-1-amina; 3-amino-1-(3-(bifenil-3-iletinil) fenil)propan-1-ol; y 3-amino-1-(3-((2-metoxifenil)etinil) fenil)propan-1-ol.

[00124] En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde R^5 es 1-naftilo o 2-naftilo. En otra realización es el compuesto donde cada uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^{23} y R^{24} es hidrógeno. En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde m es 0.

[00125] En otra realización es el compuesto 3-(3-(naftalen-2-iletinil) fenil)propan-1-amina.

[00126] En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde R^5 es $C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, Y es un enlace y el compuesto tiene una estructura de Fórmula (C):



Fórmula (C)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido, estereoisómero, isómero geométrico o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

R^1 y R^2 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo; o R^1 y R^2 forman un oxo;

R^3 y R^4 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R^6 es el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo;

cada R^7 y cada R^8 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, o $-C(=O)R^9$; o R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

AZ

cada R^9 es el mismo o diferente e independientemente alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, -OR^6, -NR^7R^8; o R^{23} y R^{24} juntos forman un oxo;

R^{12} y R^{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o -C(=O)R^9; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o -OR^6; y

cada R^{16}, R^{17} y R^{18} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, -OR^6, carbociclilo o arilo.

[00127] En otra realización es el compuesto de Fórmula (C) donde cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno. En otra realización es el compuesto de Fórmula (C) donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo. En otra realización es el compuesto de Fórmula (C) donde m es 0, y R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno o –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno. En otra realización es el compuesto de Fórmula (C) donde cada uno de R^{16}, R^{17} y R^{18} es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo o arilo.

[00128] En otra realización es el compuesto seleccionado de: 4-(3-(3-aminopropil) fenil)but-3-in-1-ol; 5-(3-(3-aminopropil) fenil)pent-4-in-2-ol; 2-(3-(3-ciclopentilprop-1-inil) fenoxi)etanamina; 3-(3-(3,3-dimetilbut-1-inil) fenil)propan-1-amina; 3-(3-(3-fenilprop-1-inil) fenil)propan-1-amina; 3-(3-(pent-1-inil) fenil)propan-1-amina; 3-(3-(hex-1-inil) fenil)propan-1-amina; 3-amino-1-(3-(3-ciclopentilprop-1-inil) fenil)propan-1-ol; 3-amino-1-(3-(3-fenilprop-1-inil) fenil)propan-1-ol; 6-(3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)hex-5-in-1-ol; 4-(3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)but-3-in-1-ol; 3-amino-1-(3-(hept-1-inil) fenil)propan-1-ol; 3-(3-(4-fenilbut-1-inil) fenil)propan-1-amina; 3-amino-1-(3-(4-ciclopentilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol; 3-(3-(5-metoxipent-1-inil) fenil)propan-1-amina; 3-amino-1-(3-(4-fenilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol; 6-(3-(3-aminopropil) fenil)hex-5-in-1-ol; y 3-(3-(6-metoxihex-1-inil) fenil)propan-1-amina.

[00129] En otra realización es el compuesto de Fórmula (C) donde R^{16} es –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo, y cada uno de R^{17} y R^{18} es independientemente hidrógeno, alquilo o arilo.

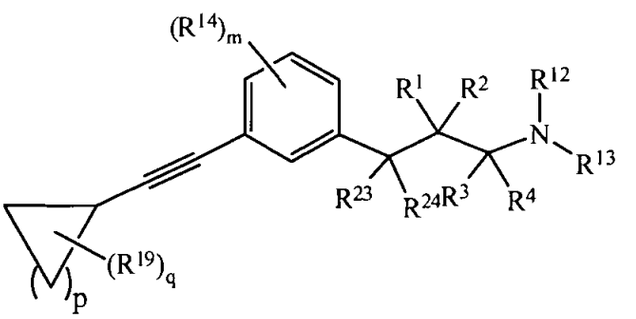
[00130] En otra realización es el compuesto seleccionado de:

[00131] 1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol; 4-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)heptan-4-ol; 5-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)nonan-5-ol; 3-(3-(3-metoxi-3-

propilhex-1-inil) fenil)propan-1-amina; 1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3-metilhex-1-in-3-ol; 1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3,4-dimetilpent-1-in-3-ol; 4-(3-(3-aminopropil) fenil)-2-metilbut-3-in-2-ol; 1-(3-(3-aminopropil) fenil)hex-1-in-3-ol; 1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3,4-dimetilhex-1-in-3-ol; 3-(3-(3-metoxiprop-1-inil) fenil)propan-1-amina; 3-(3-(3-aminopropil) fenil)prop-2-in-1-ol; 1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3-tert-butil-4,4-dimetilpent-1-in-3-ol; (*R*)-1-(3-(3-aminopropil) fenil)oct-1-in-3-ol; *(R)*-1-(3-(3-aminopropil) fenil)oct-1-in-3-ol; (*R*)-3-(3-(3-aminopropil) fenil)-1-fenilprop-2-in-1-ol; 4-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)heptan-4-ol; 4-((3-(3-amino-2,2-dimetilpropil) fenil)etinil)heptan-4-ol; 4-(3-(3-aminopropil) fenil)-2-fenilbut-3-in-2-ol; 1-(3-(3-aminopropil) fenil)-4-metilpent-1-in-3-ol; 1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3,4,4-trimetilpent-1-in-3-ol; *(R)*-3-(3-(3-aminopropil) fenil)-1-fenilprop-2-in-1-ol; 1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3-isopropil-4-metilpent-1-in-3-ol; 4-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)-2,6-dimetilheptan-4-ol; 1-(3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol; 3-(3-(3-etilpent-1-inil) fenil)propan-1-amina; 3-(3-(3-propilhex-1-inil) fenil)propan-1-amina; 3-amino-1-(3-(3-etilpent-1-inil) fenil)propan-1-ol; 3-amino-1-(3-(3-propilhex-1-inil) fenil)propan-1-ol; 3-amino-1-(3-(3-etilpent-1-inil) fenil)-2-metilpropan-1-ol; 1-(3-(3-amino-1-hidroxi-2-metilpropil) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol; 1-amino-3-(3-(3-etilpent-1-inil) fenil)propan-2-ol; 1-(3-(3-amino-2-hidroxipropil) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol; 3-amino-2-metil-1-(3-(3-propilhex-1-inil) fenil)propan-1-ol; 4-((3-(3-amino-1-hidroxi-2-metilpropil) fenil)etinil)heptan-4-ol; 4-((3-(3-amino-2-hidroxipropil) fenil)etinil)heptan-4-ol; 1-amino-3-(3-(3-propilhex-1-inil) fenil)propan-2-ol.

[00132] En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde Z es $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$ y R^5 es carbociclilo.

[00133] En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde R^5 es cicloalquilo, Y es un enlace y el compuesto tiene una estructura de Fórmula (D):



Fórmula (D)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido, estereoisómero, isómero geométrico o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

p es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9;

R^1 y R^2 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo; o R^1 y R^2 juntos

44

forman un oxo;

R^3 y R^4 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R^6 es el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo;

cada R^7 y cada R^8 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o -C(=O)R^9; o R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^9 es el mismo o diferente e independientemente alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{23} y R^{24} son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, -OR^6, -NR^7R^8 o carbociclilo; o R^{23} y R^{24} juntos forman un oxo;

R^{12} y R^{13} son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo o -C(=O)R^9; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o -OR^6; y

cada R^{19} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, –OR^6, halo o fluoroalquilo.

[00134] En otra realización es el compuesto de Fórmula (D) donde cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno. En otra realización es el compuesto de Fórmula (D) donde R^1 y R^2, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo. En otra realización es el compuesto de Fórmula (D) donde p es 3 y R^5 es un ciclopentilo sustituido o no sustituido. En otra realización es el compuesto de Fórmula (D) donde p es 4, y R^5 es un ciclohexilo sustituido o no sustituido. En otra realización es el compuesto de Fórmula (D) donde p es 5, y R^5 es un cicloheptilo sustituido o no sustituido. En otra realización es el compuesto de Fórmula (D) donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno o –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno. En otra realización es el compuesto de Fórmula (D) donde m es 0. En otra realización es el compuesto de Fórmula (D) donde q es 0. En otra realización es el compuesto de Fórmula (D) donde q es 1, 2, 3, 4 o 5, y cada R^{19} es independientemente alquilo o –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo.

[00135] En otra realización es el compuesto seleccionado de los siguientes:

[00136] 3-(3-(ciclopentiletinil) fenil)propan-1-amina; 3-(3-(ciclohexiletinil) fenil)propan-1-amina; 3-amino-1-(3-(ciclopentiletinil) fenil)propan-1-ol; 3-amino-1-(3-

45

(ciclohexiletinil) fenil)propan-1-ol; 1-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)ciclohexanol; 1-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)-2,2,6,6-tetrametilciclohexanol; 1-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)ciclopentanol; 3-(3-(cicloheptiletinil) fenil)propan-1-amina; 3-amino-1-(3-(cicloheptiletinil) fenil)propan-1-ol; 1-amino-3-(3-(cicloheptiletinil) fenil)propan-2-ol; 1-amino-3-(3-(ciclohexiletinil) fenil)propan-2-ol; 1-amino-3-(3-(ciclopentiletinil) fenil)propan-2-ol; 1-((3-(3-amino-2-hidroxipropil) fenil)etinil)ciclopentanol; 1-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)ciclopentanol; 1-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)ciclohexanol; 1-((3-(3-amino-2-hidroxipropil) fenil)etinil)cicloheptanol; 1-((3-(3-amino-2-hidroxipropil) fenil)etinil)ciclohexanol; 1-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)cicloheptanol; y 1-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)cicloheptanol.

[00137] En otra realización es el compuesto de Fórmula (D) donde R^{12} es hidrógeno, y R^{13} es -C(=O)R^9, donde R^9 es alquilo. En otra realización es el compuesto de Fórmula (D) donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno o –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno. En otra realización es el compuesto de Fórmula (D), donde m es 0. En otra realización es el compuesto de la reivindicación 36, donde q es 1, 2, 3, 4 o 5, y cada R^{19} es independientemente alquilo o –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo. En otra realización es el compuesto de Fórmula (D), donde p es 4, y R^5 es un ciclohexilo sustituido o no sustituido.

[00138] En otra realización es el compuesto *N*-(3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclohexil)etinil) fenil)propil)acetamida.

[00139] En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde Z es –C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-, donde R^5 es heterociclilo y es un enlace. En otra realización es el compuesto donde el heterociclilo puede ser sustituido opcionalmente con –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo. En otra realización es el compuesto donde cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno.

[00140] En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde Z es –C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-, donde Y es un enlace, R^5 es heterociclilo y el heterociclilo puede ser sustituido opcionalmente con –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo, y cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno y donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

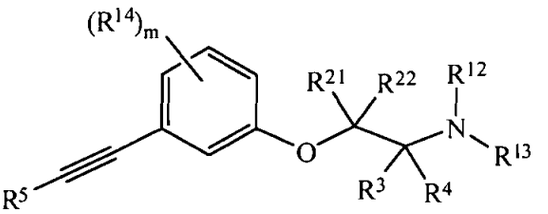
[00141] En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde Z es –C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-, donde Y es un enlace, R^5 es heterociclilo y el heterociclilo puede ser sustituido opcionalmente con –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo, y cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno y donde cada uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^{23} y R^{24} es hidrógeno. En otra realización es el compuesto donde m es 0.

[00142] En otra realización es el compuesto seleccionado de los siguientes: 4-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-ol; y 4-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)tetrahidro-2H-piran-4-ol.

[00143] En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde Z es $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$, y R^5 es heteroarilo y es un enlace. En otra realización es el compuesto donde cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno. En otra realización es el compuesto donde R^1 y R^2, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo. En otra realización es el compuesto donde cada uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^{23} y R^{24} es hidrógeno. En otra realización es el compuesto donde m es 0.

[00144] En otra realización es el compuesto donde el compuesto es seleccionado de: 3-(3-(piridin-2-iletinil) fenil)propan-1-amina; 3-(3-(piridin-3-iletinil) fenil)propan-1-amina; 3-(3-(piridin-4-iletinil) fenil)propan-1-amina; 3-(3-(tiofen-2-iletinil) fenil)propan-1-amina; y 3-(3-(tiofen-3-iletinil) fenil)propan-1-amina.

[00145] En otra realización es el compuesto de Fórmula (A) donde Z es $-O-C(R^{21})(R^{22})-$, Y es un enlace y el compuesto tiene una estructura de Fórmula (E):



Fórmula (E)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido, estereoisómero, isómero geométrico o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente hidrógeno, C_1-C_5 alquilo o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o alquilo;

R^5 es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^6 es el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo;

R^9 es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{12} y R^{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o $-C(=O)R^9$; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo; y

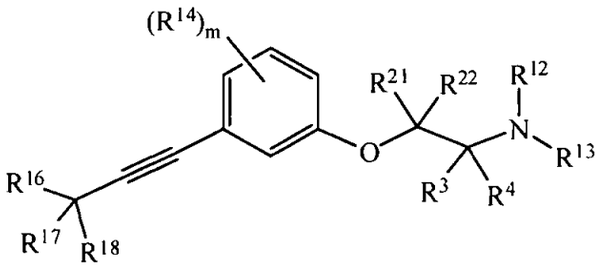
cada R^{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o $-OR^6$.

[00146] En otra realización es el compuesto de Fórmula (E) donde R^5 es un carbociclilo insaturado. En otra realización es el compuesto de Fórmula (E) donde R^5

47

es un carbociclilo bicíclico. En otra realización es el compuesto de Fórmula (E) donde R^5 es norbornilo.

[00147] En otra realización es el compuesto de Fórmula (E) donde R^5 es $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, Y es un enlace y el compuesto tiene una estructura de Fórmula (F):



Fórmula (F)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido, estereoisómero, isómero geométrico o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente hidrógeno, C_1-C_5 alquilo o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R^6 es el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo;

R^9 es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{12} y R^{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o $-C(=O)R^9$; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o $-OR^6$; y

R^{16}, R^{17} y R^{18} son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo, $-OR^6$, carbociclilo o arilo.

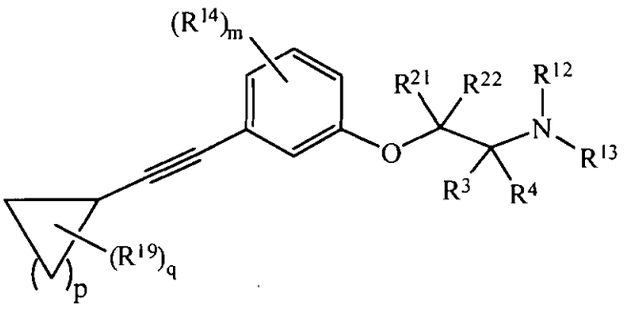
[00148] En otra realización es el compuesto de Fórmula (F) donde cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno. En otra realización es el compuesto de Fórmula (F) donde cada uno de R^{21}, R^{22}, R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo. En otra realización es el compuesto de Fórmula (F) donde m es 0. En otra realización es el compuesto de Fórmula (F) donde cada uno de R^{16}, R^{17} y R^{18} es independientemente hidrógeno, alquilo o $-OR^6$, donde cada R^6 es independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo. En otra realización es el compuesto de Fórmula (F) donde cada uno de R^{16}, R^{17} y R^{18} es independientemente hidrógeno, alquilo o arilo.

[00149] En otra realización es el compuesto seleccionado de: 4-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)heptan-4-ol; 1-(3-(2-aminoetoxi) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol; 1-(3-(2-aminoetoxi) fenil)-3-isopropil-4-metilpent-1-in-3-ol; 5-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)nonan-5-ol; 4-(3-(2-aminoetoxi) fenil)-2-metilbut-3-in-2-ol; 2-(3-(hept-1-inil) fenoxi)etanamina; 4-(3-(2-aminoetoxi) fenil)but-3-in-1-ol; 2-(3-(3-fenilprop-1-inil) fenoxi)etanamina; 2-(3-(4-metilpent-1-inil) fenoxi)etanamina; 6-(3-(2-aminoetoxi) fenil)hex-5-in-1-ol; 2-(3-(3-etilpent-1-inil) fenoxi)propan-1-amina; 2-(3-(3-propilhex-1-

48

inil) fenoxi)propan-1-amina; 1-(3-(2-aminoetoxi) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol; 4-((3-(1-aminopropan-2-iloxi) fenil)etinil)heptan-4-ol; 2-(3-(3-etilpent-1-inil) fenoxi)etanamina; y2-(3-(3-propilhex-1-inil) fenoxi)etanamina.

[00150] En otra realización es el compuesto de Fórmula (E), donde R^5 es carbociclilo. En otra realización es el compuesto de Fórmula (E) donde R^5 es a cicloalquilo, Y es un enlace y el compuesto tiene una estructura de Fórmula (G):



Fórmula (G)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido, estereoisómero, isómero geométrico o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

p es 1, 2, 3, 4 o 5;

q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9;

R^{21} y R^{22} son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, C_1-C_5 alquilo o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R^6 es el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo;

R^9 es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{12} y R^{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o -C(=O)R^9; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o -OR^6; y

cada R^{19} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, –OR^6, halo o fluoroalquilo.

[00151] En otra realización es el compuesto de Fórmula (G) donde cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno. En otra realización es el compuesto de Fórmula (G) donde m es 0. En otra realización es el compuesto de Fórmula (G) donde R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo. En otra realización es el compuesto de Fórmula (G) donde cada uno de R^{21}, R^{22}, R^3 y R^4 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo. En otra realización es el compuesto de Fórmula (G) donde, q es 0 o 1, y cada R^{19} es independientemente alquilo o –OR^6, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo.

[00152] En otra realización el compuesto es seleccionado de: 1-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)ciclopentanol; 1-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)ciclohexanol; 2-(3-(ciclohexiletinil) fenoxi)etanamina1-((3-(1-aminopropan-2-iloxi) fenil)etinil)ciclopentanol; 1-((3-(1-aminopropan-2-iloxi) fenil)etinil)ciclohexanol; 1-((3-(1-aminopropan-2-iloxi) fenil)etinil)cicloheptanol; 2-(3-(cicloheptiletinil) fenoxi)etanamina; 2-(3-(cicloheptiletinil) fenoxi)propan-1-amina; 2-(3-(ciclohexiletinil) fenoxi)propan-1-amina; 2-(3-(ciclopentiletinil) fenoxi)propan-1-amina; 2-(3-(ciclopentiletinil) fenoxi)-etanamina; y 1-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)-cicloheptanol.

[00153] En otra realización es el compuesto de Fórmula (E) donde R^5 es heterociclilo. En otra realización es el compuesto de Fórmula (E) donde m es 0 y cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno. En otra realización es el compuesto de Fórmula (E) donde cada uno de R^{21}, R^{22}, R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo.

[00154] En otra realización es el compuesto 2-(3-(piridin-3-iletinil) fenoxi)etanamina.

[00155] En otra realización es el compuesto de Fórmula (E), donde R^5 es arilo.

[00156] En otra realización es el compuesto 2-(3-(feniletinil) fenoxi)etanamina.

[00157] En otra realización es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (A)-(G).

[00158] En aún otras realizaciones un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol en un IC50 de aproximadamente de 1 uM o menos cuando se prueba in vitro utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende adicionalmente CRALBP, donde el compuesto es estable en solución durante al menos 1 semana a temperatura ambiente. En una realización específica, el compuesto inhibe la producción de 11-cis-retinol con IC50 de aproximadamente 100 nM o menos, cuando se prueba in vitro utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende adicionalmente CRALBP, donde el compuesto es estable en solución durante al menos 1 semana a temperatura ambiente. En una realización adicional, el compuesto inhibe la producción de 11-cis-retinol con IC50 de aproximadamente 10 nM o menos cuando se prueba in vitro, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende adicionalmente CRALBP, donde el compuesto es estable en solución al menos aproximadamente 1 semana, 1mes, 2 meses, 4 meses, 6 meses, 8 meses, 10 meses, 1 año, 2 años, 5 años o más a temperatura ambiente.

[00159] En una realización adicional es un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa que resulta en la producción de 11-cis-retinol, donde dicha reacción de isomerasa ocurre en RPE, y donde dicho compuesto tiene un valor ED50 de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En una realización adicional es un compuesto no retinoide de donde se mide el valor ED50 después de administrar una dosis individual del compuesto a dicho sujeto durante aproximadamente 2 horas o más. En una realización adicional el compuesto es un

compuesto de amina enlazada con alquinil fenilo. En una realización adicional el compuesto es un compuesto no retinoide.

[00160] En una realización adicional es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con IC50 de aproximadamente 1 uM o menos cuando se prueba in vitro utilizando extractos de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende adicionalmente CRALBP, donde el compuesto es estable en solución durante al menos 1 semana a temperatura ambiente. En una realización adicional es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa que resulta en la producción de 11-cis-retinol. Donde dicha reacción de isomerasa ocurre en RPE, y donde dicho compuesto tiene un valor de ED50 de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto.

[00161] En otra realización, la presente invención proporciona un método para modular el flujo de cromóforos en un ciclo retinoide que comprende la introducción en un sujeto de un compuesto divulgado aquí, incluyendo un compuesto de una cualquiera de las formulas (A)-(G) y sus respectivas subestructuras. En una realización adicional el método resulta en una reducción del pigmento lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto. En aún otra realización el pigmento lipofuscina es N-retiniliden-Nretinil-etalonamina (A2E).

[00162] En aún otra realización es un método para tratar una enfermedad o desorden oftálmico en un sujeto, que comprende administrar al sujeto compuestos o la composición farmacéutica descritos aquí. En una realización adicional la enfermedad o desorden oftálmico es degeneración ocular relacionada con la edad o distrofia macular de Stargardt. En aún otra realización el método resulta en una reducción del pigmento lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto. En aún otra realización el pigmento lipofuscina es N-retiniliden-N-retinil-etalonamina (A2E).

[00163] En realizaciones adicionales, la enfermedad o desorden oftálmico se selecciona de desprendimiento de retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, distrofia cono –bastoncillo, distrofia de fondo de Sorsby, neuropatía óptica, enfermedad retinal inflamatoria, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de vasos sanguíneos de la retina, retinopatía de premadurez, o lesión retinal relacionada con reperfusión por isquemia, vitreoretinopatía proliferativa, distrofia retinal, neuropatía óptica hereditaria, distrofia de fondo de Sordby, uveítis, una lesión retinal, un desorden retinal asociado con enfermedad de Alzheimer, un desorden retinal asociado con esclerosis múltiple, un desorden retinal asociado con enfermedad de Parkinson, un desorden retinal asociado con infección viral, un desorden retinal relacionado con sobreexposición a la luz, miopía, y un desorden retinal asociado con el SIDA.

[00164] En una realización adicional es un método para inhibir la adpatación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo de la retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto aquí divulgado, incluyendo un compuesto de una cualquiera de las formulas (A)-(G) y sus respectiva subestructuras.

[00165] En una realización adicional es un método para inhibir la regeneración de rodopsina en una célula fotoreceptora de bastoncillo de la retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto de una cualquiera de las formulas (A)-(G) y sus respectivas subestructuras, un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un IC50 de aproximadamente 1 uM o menos cuando se prueba in vitro utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende adicionalmente CRALBP, donde el compuesto es estable en solución durante al menos aproximadamente 1 semana a temperatura ambiente, o un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa que resulta en la producción de 11-cis-retinol, donde dicha reacción de isomerasa ocurre en RPE y donde dicho compuesto tiene un valor ED50 de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto.

[00166] En una realización adicional es un método para reducir la isquemia en un ojo de un sujeto que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (A)-(G) y sus respectivas subestructuras, un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con IC50 de aproximadamente 1 uM cuando se prueba in vitro, utilizando un extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende adicionalmente CRALBP, donde el compuesto es estable en solución durante al menos aproximadamente 1 semana a temperatura ambiente, o un compuesto noretinoide que inhibe una reacción de isomerasa que resulta en la producción de 11-cis-retinol, donde dicha reacción de isomerasa ocurre en RPE, y donde dicho compuesto tiene un valor ED50 de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En una realización adicional, la composición farmacética se administra bajo condiciónes y en un tiempo suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo, reduciendo por la tanto la isquemia en el ojo.

[00167] En una realización adicional es un método para inhibir la neovascularización de la retina de un ojo de un sujeto que comprende la administración al sujeto de la composición farmacéutica de un compuesto de una cualquiera de las formula (A)-(G) y sus respectivas subestructuras. En una realización especifica, la composición farmacéutica se administra bajo condiciones y en un tiempo suficiente para inhibir la adpatación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo, inhibiendo por lo tanto la neovascularización en la retina.

[00168] En una realización adicional es un método para inhibir la degeneración de una célula retinal en una retina que comprende poner en contacto la retina con el compuesto del compuesto de formula (A), un compuesto que inhibe la producción de

11-cis-retinol con un IC50 de aproximadamente 1 uM o menos cuando se prueba in vitro, utilizando un extracto de células que exprese RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende adicionalmente CRALBP, donde eel compuesto es estable en solución durante al menos aproximadamente 1 semana a temperatura ambiente, o un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa que resulta en la producción de 11-cis-retinol, donde dicha reacción de isomerasa ocurre en RPE, y donde dicho compuesto tiene un valor ED50 de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En una realización adicional, la composición farmacéutica es administrada bajo condiciones y en un tiempo suficiente para inhibir la adaptación en la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo, reduciendo por lo tanto la isquemia en el ojo. En una realización especifica es el método donde la célula retinal es una célula neuronal de la retina. En una cierta realización, la célula neuronal de la retina es una célula fotoreceptora.

[00169] En optra realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o desorden oftálmico en un sujeto, comprendiendo la administración al sujeto de la composición farmacéutica que comprende un vehiculo farmacéuticamente estable y un compuesto que tiene una estructura de cualquiera de las formula (A)-(G) como se describe más arriba y aquí. En una realización, la enfermedad o desorden oftálmico es una enfermedad o desorden retinal. En realizaciones especificas, la enfermedad o desorden retinal es la degeneración macular relacionada con la edad o la distrofia macular de Stargardt. En otra realización, la enfermedad o desorden oftálmico se selecciona de desprendimiento retinal, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, neuropatía óptica, enfermedad retinal inflamatoria, vitreoretinopatía proliferativa, distrofia retinal, neuropatía óptica hereditaria, distrofia de fondo de Sorsby, uveítis, una lesión retinal, un desorden retinal relacionado con la enfermedad de Alzheimer. Un desorden retinal asociado con la esclerosis múltiple, un desorden retinal asociado con la enfermedad de Parkinson, un desorden retinal asociado con la enfección viral, un desorden retinal relacionado con sobreexposición a la luz, y un desorden retinal asociado con el SIDA. En aún otras realizaciones, la enfermedad o desorden oftálmico se selecciona de retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de vasos sanguíneos de la retina, retinopatía de premadurez, o lesión retinal relacionada con la reperfusíon por isquemia.

[00170] Adicionalmente se provee un método para reducir el pigmento lipofuscina acumulado en la retina de un sujeto que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica aquí descrita. En otra realización el pigmento lipofuscina es N-retiniliden-N-retinil-etalonamina (A2E).

[00171] En otra realización, se provee un método para inhibir al menos un ciclo visual trans-cis-isomerasa en una célula, donde el método comprende poner en contacto la célula con un compuesto que tiene una estructura de cualquiera de las formulas (A)-(G) como se describen aquí, inhibiendo por lo tanto el al menos un ciclo visual trans-

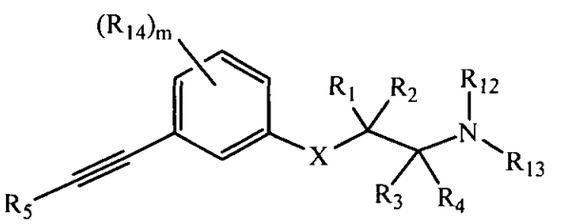
53

cis-isomerasa. En una cierta realización, la célula es una célula epitelial de pigmento (RPE).

[00172] También se proporciona aquí en otra realización un método para inhibir al menos un ciclo visual tras-cis isomerasa en un sujeto que comprende la administración al sujeto de la composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto que tiene una estructura de cualquiera de las formulas (A)-(G) como se describe aquí. En ciertas realizaciones, el sujeto es un humano o es un animal no humano.

[00173] En realizaciones particulares de los métodos descritos más arriba y aquí, la acumulación de pigmento lipofuscina se inhibe en un ojo del sujeto, y en ciertas realizaciones particulares, el pigmento lipofuscina es N-retiniliden-Nretinil-etalonamina (A2E). En otras ciertas realizaciones la degeneración de la célula de la retina es inhibida. En una realización específica, la célula de la retina es una célula neuronal de la retina, donde la célula neuronal de la retina es una célula fotoreceptora, una célula amacrina, una célula horizontal, una célula de gangliol, o una célula bipolar. En otra realización especifica, la célula de la retina es una célula epitelial de pigmento de la retina (RPE).

[00174] Adicionalmente, los compuestos pueden ser representados por la Fórmula (I):



Fórmula (I)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

R_1 y R_2 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR_6$, $-NR_7R_8$ o carbociclilo; o

R_1 y R_2 forman un oxo;

R_3 y R_4 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o alquilo;

R_5 es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R_6 es hidrógeno o alquilo;

R_7 y R_8 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, o $-C(=O)R_9$; o

R_7 y R_8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

R_9 es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

X es $-C(R_{10})(R_{11})-$ o -O-;

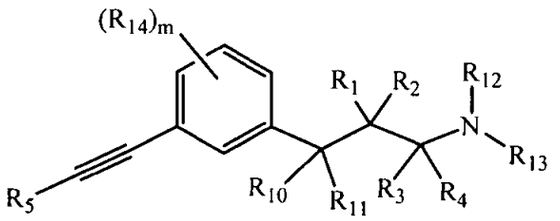
R_{10} y R_{11} son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR_6$, $-NR_7R_8$ o carbociclilo; o

R_{10} y R_{11} forman un oxo;

R_{12} y R_{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o $-C(=O)R_9$; o R_{12} y R_{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo; y

cada R_{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o $-OR_6$.

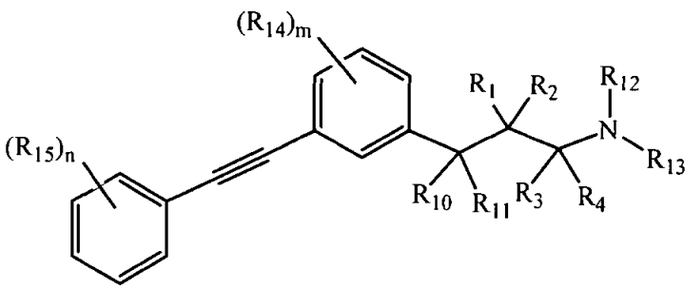
[00175] En ciertas realizaciones, X es $-C(R_{10})(R_{11})-$ y los compuestos de la Fórmula (I) tienen un enlace propileno. Así, el compuesto puede ser representado por una estructura de la Fórmula (II):



Fórmula (II)

[00176] Una realización provee un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (II) donde R_5 es arilo, como se define aquí.

[00177] Una realización adicional provee un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (II) donde R_5 es fenilo. El compuesto puede ser representado por una estructura de la Fórmula (IIa):



Fórmula (IIa)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

R_1 y R_2 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR_6$, $-NR_7R_8$ o carbociclilo; o

R_1 y R_2 forman un oxo;

R_3 y R_4 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o alquilo;

R_6 es hidrógeno o alquilo;

R_7 y R_8 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, o -C(=O)R_9; o R_7 y R_8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

R_9 es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R_{10} y R_{11} son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, -OR_6, -NR_7R_8 o carbociclilo; o R_{10} y R_{11} forman un oxo;

R_{12} y R_{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o -C(=O)R_9; o R_{12} y R_{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

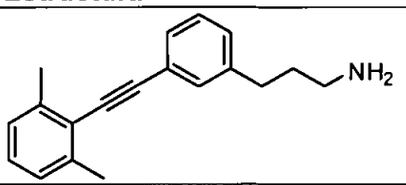
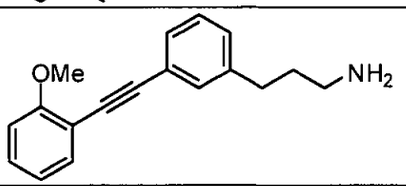
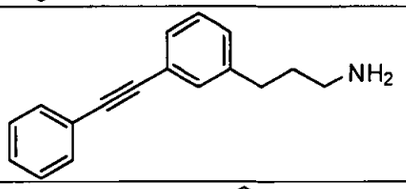
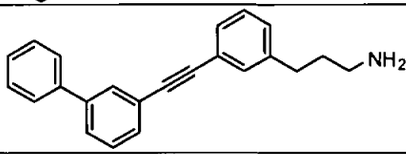
cada R_{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o -OR_6; y

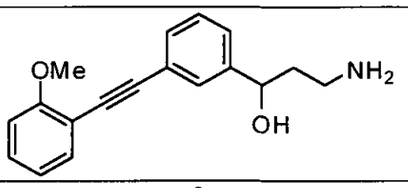
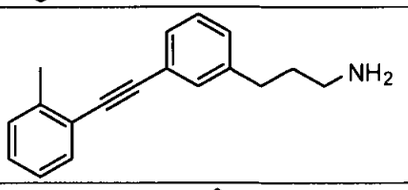
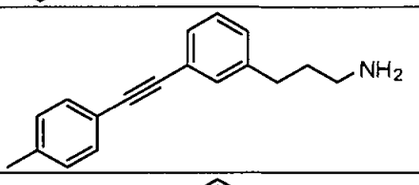
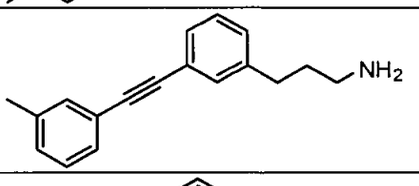
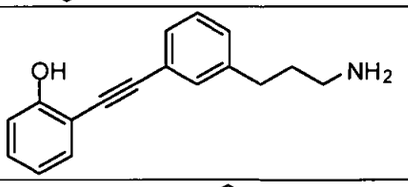
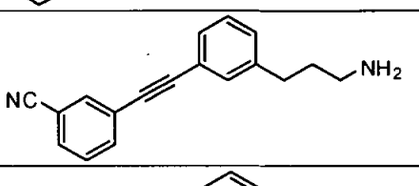
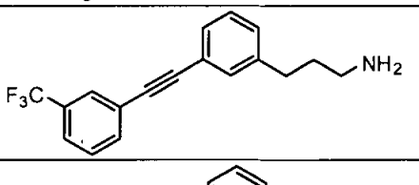
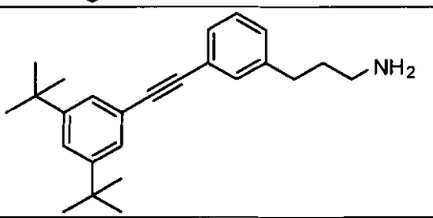
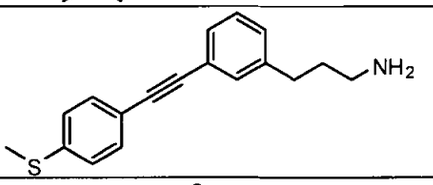
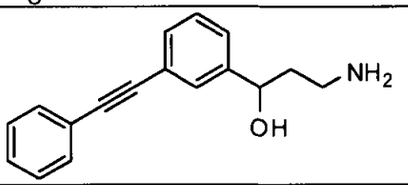
cada R_{15} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, -OR_6, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, arilo o aralquilo.

[00178] En ciertas realizaciones, cada uno de R_{12} y R_{13} es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R_1, R_2, R_3, R_4, R_{10} y R_{11} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o –OR_6, donde R_6 es hidrógeno o alquilo. En ciertas realizaciones, cada uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_{10} y R_{11} es independientemente hidrógeno o -OR_6, donde R_6 es hidrógeno o alquilo. En ciertas realizaciones, m es 0, n es 0, 1 o 2, y cada R_{15} es independientemente alquilo, -OR_6 o arilo.

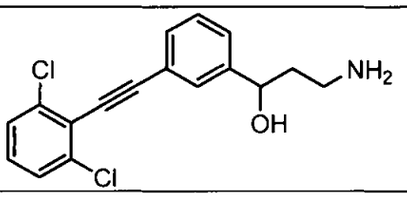
[00179] En ciertas realizaciones específicas, los compuestos de la Fórmula (I), (II) o (IIa) tienen las estructuras mostradas en la Tabla 1.

TABLA 1

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
17		3-(3-((2,6-dimetilfenil)etinil) fenil)-propan-1-amina
36		3-(3-((2-metoxifenil)etinil) fenil)-propan-1-amina
37		3-(3-(feniletinil) fenil)propan-1-amina
46		3-(3-(bifenil-3-iletinil) fenil)propan-1-amina

54		3-amino-1-(3-((2-metoxifenil)etinil) fenil)-propan-1-ol
83		3-(3-(*o*-toliletinil) fenil)propan-1-amina
84		3-(3-(*p*-toliletinil) fenil)propan-1-amina
87		3-(3-(*m*-toliletinil) fenil)propan-1-amina
89		2-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)fenol
90		3-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)benzonitrilo
92		3-(3-((3-trifluorometil) fenil)etinil) fenil)propan-1-amina
93		3-(3-((3,5-di-*tert*-butilfenil)etinil) fenil)propan-1-amina
94		3-(3-((4-(metiltio) fenil)etinil) fenil)propan-1-amina
125		3-amino-1-(3-(feniletinil) fenil)propan-1-ol

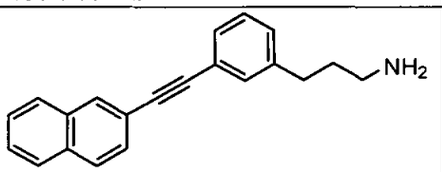
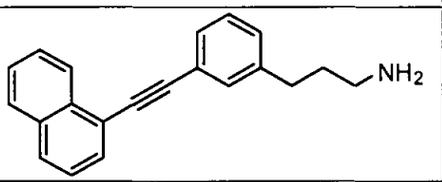
57

139		3-amino-1-(3-((2,6-diclorofenil)etinil)-fenil)propan-1-ol

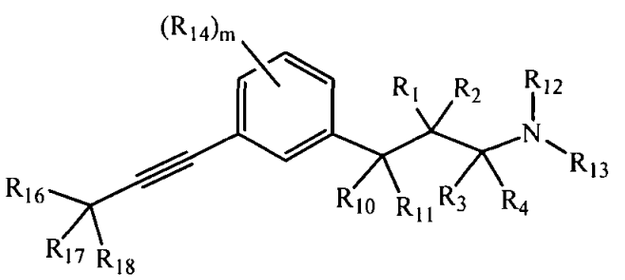
[00180] Otra realización provee un compuesto de Fórmula (II) donde R_5 es naftilo. En realizaciones adicionales, cada uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_{10} y R_{11} es hidrógeno.

[00181] En una realización específica, el compuesto de las Fórmulas (I) o (II) tiene la estructura mostrada en la Tabla 2.

TABLA 2

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
45		3-(3-(naftalen-2-iletinil) fenil)propan-1-amina
82		3-(3-(naftalen-1-iletinil) fenil)propan-1-amina

[00182] Una realización adicional provee un compuesto de Fórmula (II) donde R_5 es alquilo. Así, el compuesto puede ser representado por una estructura de la Fórmula (IIb):



Fórmula (IIb)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

R_1 y R_2 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, OR_6, NR_7R_8 o carbociclilo; o

R_1 y R_2 forman un oxo;

R_3 y R_4 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o alquilo;

R_6 es hidrógeno o alquilo;

R_7 y R_8 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, o $-C(=O)R_9$; o

R_7 y R_8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

R_9 es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R_{10} y R_{11} son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR_6$, $-NR_7R_8$ o carbociclilo; o

R_{10} y R_{11} forman un oxo;

R_{12} y R_{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o $-C(=O)R_9$; o

R_{12} y R_{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

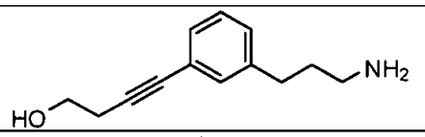
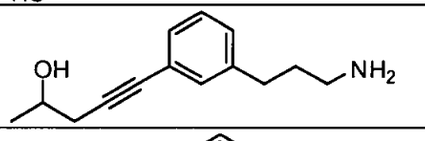
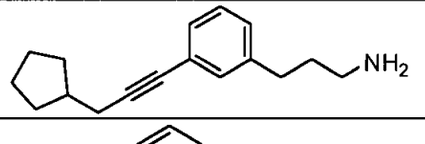
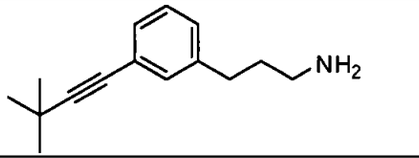
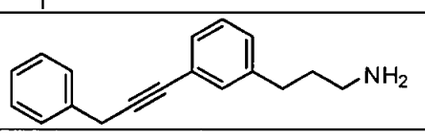
cada R_{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o $-OR_6$; y

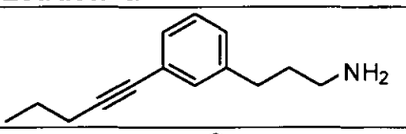
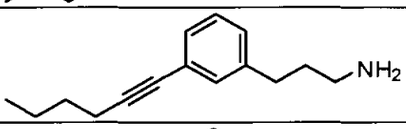
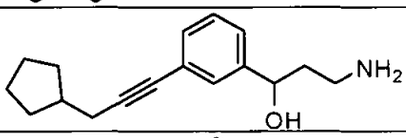
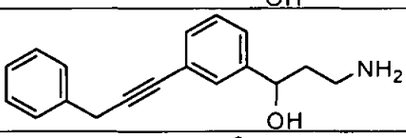
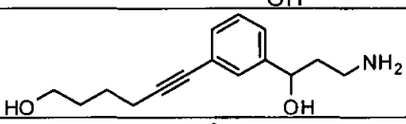
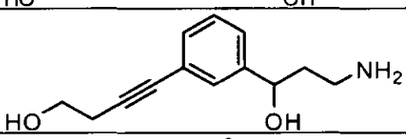
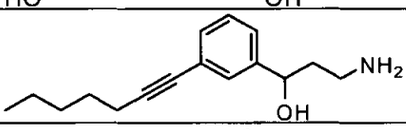
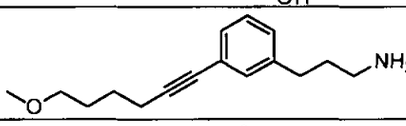
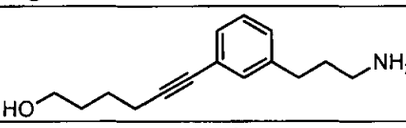
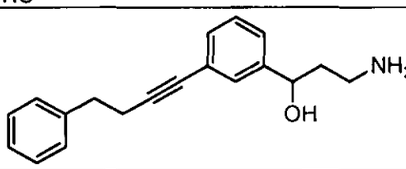
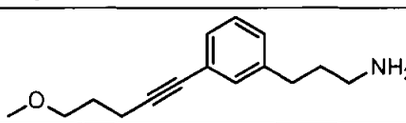
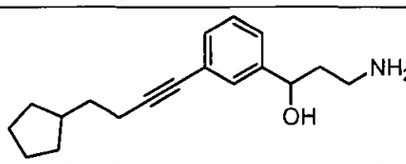
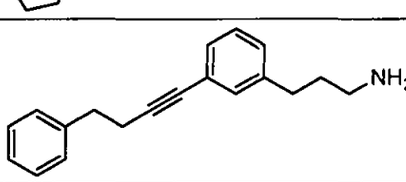
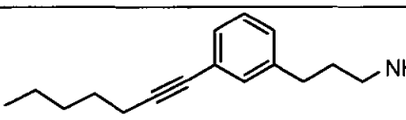
cada R_{16}, R_{17} y R_{18} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, $-OR_6$, carbociclilo o arilo.

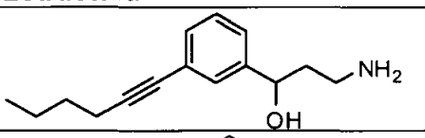
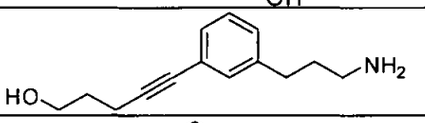
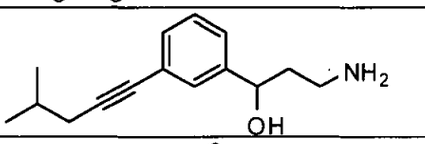
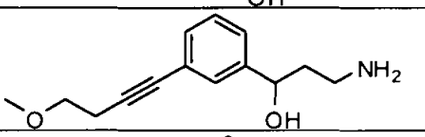
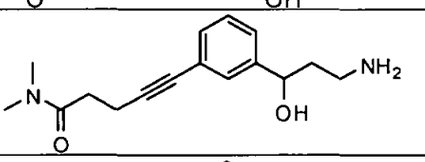
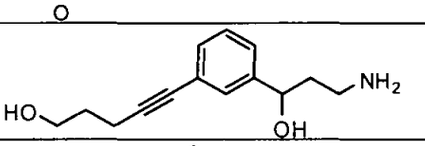
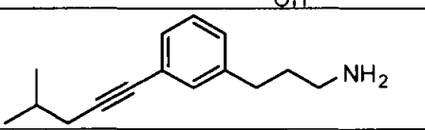
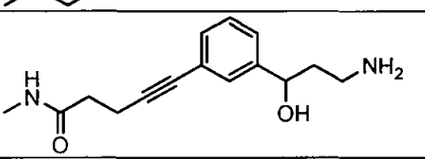
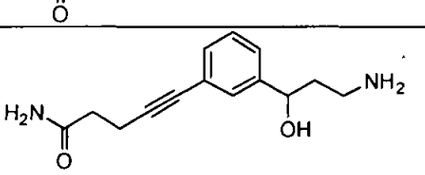
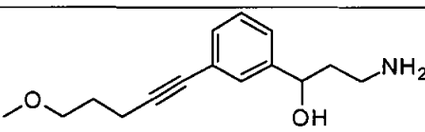
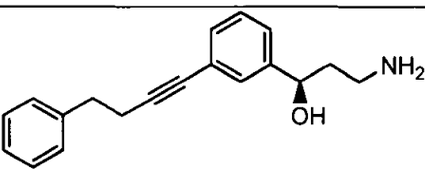
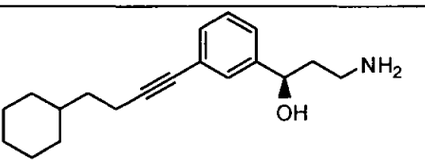
[00183] En ciertas realizaciones, cada uno de R_{12} y R_{13} es hidrógeno. En ciertas realizaciones, cada uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_{10} y R_{11} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o $-OR_6$, donde R_6 es hidrógeno o alquilo. En ciertas realizaciones, m es 0, y cada uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_{10} y R_{11} es independientemente hidrógeno o $-OR_6$, donde R_6 es hidrógeno o alquilo. En realizaciones adicionales, cada uno de R_{16}, R_{17} y R_{18} es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo o arilo.

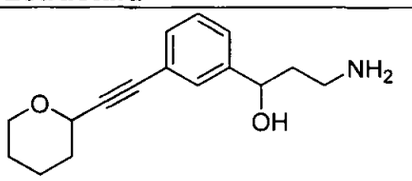
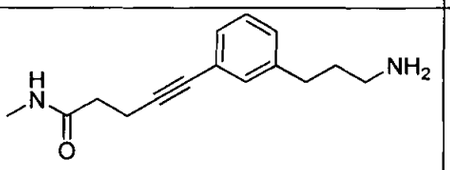
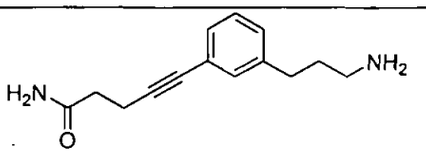
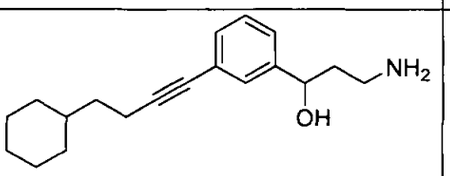
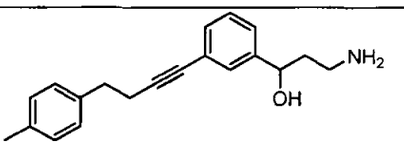
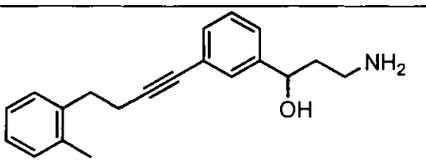
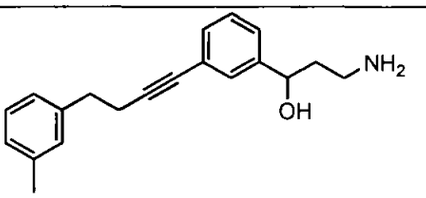
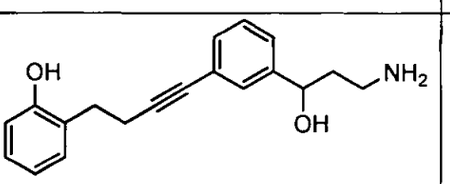
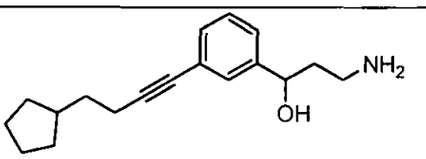
[00184] En ciertas realizaciones específicas, los compuestos de la Fórmula (I), (II) o (IIb) tienen las estructuras mostradas en la Tabla 3.

TABLA 3

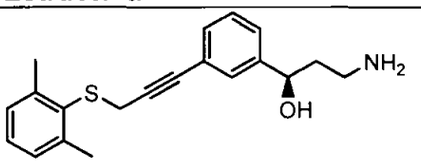
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
34		4-(3-(3-aminopropil) fenil)but-3-in-1-ol
35		5-(3-(3-aminopropil) fenil)pent-4-in-2-ol
39		3-(3-(3-ciclopentilprop-1-inil) fenil)propan-1-amina
40		3-(3-(3,3-dimetilbut-1-inil) fenil)propan-1-amina
42		3-(3-(3-fenilprop-1-inil) fenil)propan-1-amina

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
43		3-(3-(pent-1-inil) fenil)propan-1-amina
44		3-(3-(hex-1-inil) fenil)propan-1-amina
48		3-amino-1-(3-(3-ciclopentilprop-1-inil) fenil)propan-1-ol
49		3-amino-1-(3-(3-fenilprop-1-inil) fenil)propan-1-ol
50		6-(3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)hex-5-in-1-ol
51		4-(3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)but-3-in-1-ol
53		3-amino-1-(3-(hept-1-inil) fenil)propan-1-ol
67		3-(3-(6-metoxihex-1-inil) fenil)propan-1-amina
68		6-(3-(3-aminopropil) fenil)hex-5-in-1-ol
69		3-amino-1-(3-(4-fenilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol
70		3-(3-(5-metoxipent-1-inil) fenil)propan-1-amina
71		3-amino-1-(3-(4-ciclopentilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol
72		3-(3-(4-fenilbut-1-inil) fenil)propan-1-amina
102		3-(3-(hept-1-inil) fenil)propan-1-amina

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
108		3-amino-1-(3-(hex-1-inil) fenil)propan-1-ol
115		5-(3-(3-Aminopropil)-fenil)pent-4-in-1-ol
119		3-amino-1-(3-(4-metilpent-1-inil) fenil)propan-1-ol
121		3-amino-1-(3-(4-metoxibut-1-inil) fenil)propan-1-ol
126		5-(3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)-*N,N*-dimetilpent-4-inamida
130		5-(3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)pent-4-in-1-ol
133		3-(3-(4-metilpent-1-inil) fenil)propan-1-amina
138		5-(3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)-*N*-metilpent-4-inamida
150		5-(3-(3-Amino-1-hidroxi-propil) fenil)-pent-4-inamida
152		3-amino-1-(3-(5-metoxipent-1-inil) fenil)propan-1-ol
153		(*R*)-3-Amino-1-(3-(4-fenilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol
161		(*R*)-3-amino-1-(3-(4-ciclohexilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
171		3-amino-1-(3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)etinil)-fenil)propan-1-ol
172		5-(3-(3-aminopropil)-fenil)-*N*-metilpent-4-inamida
173		5-(3-(3-aminopropil)-fenil)pent-4-inamida
175		3-amino-1-(3-(4-ciclohexilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol
179		3-amino-1-(3-(4-*p*-tolilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol
180		3-amino-1-(3-(4-*o*-tolilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol
181		3-amino-1-(3-(4-*m*-tolilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol
183		2-(4-(3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)but-3-inil)fenol
184		3-amino-1-(3-(4-ciclopentilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol

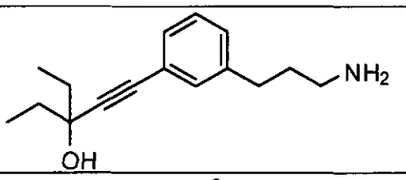
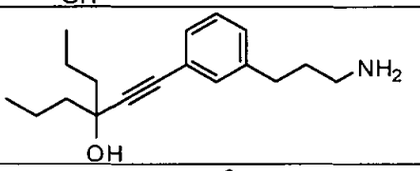
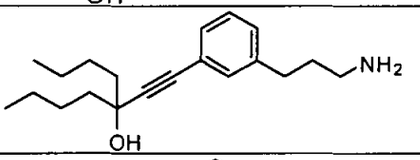
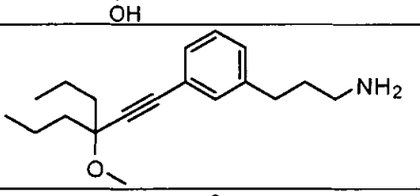
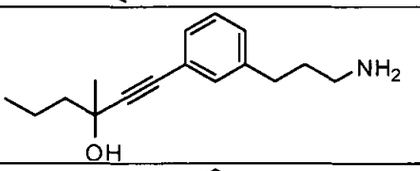
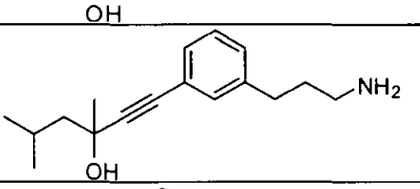
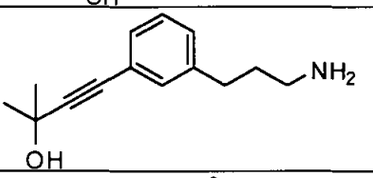
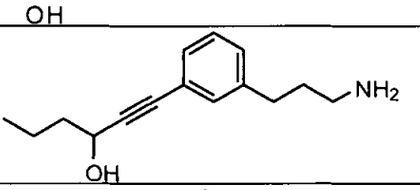
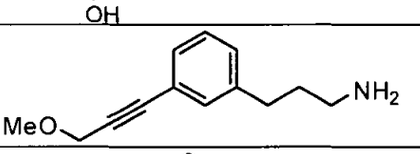
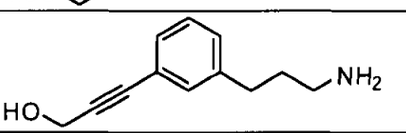
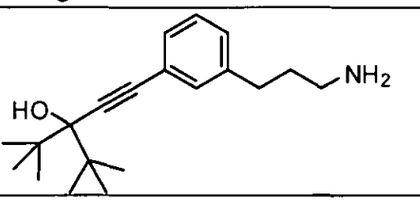
62

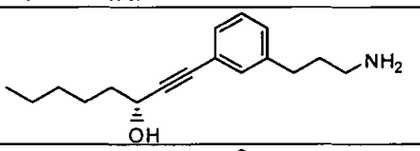
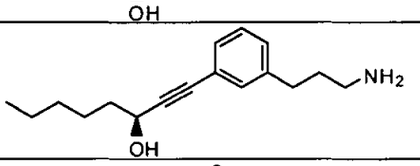
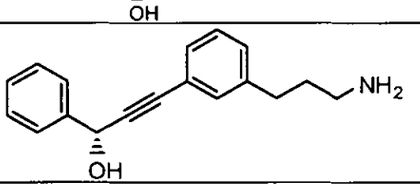
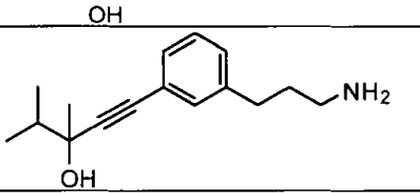
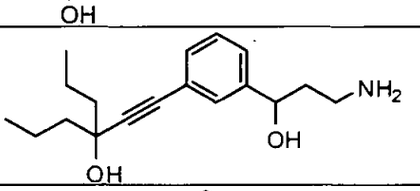
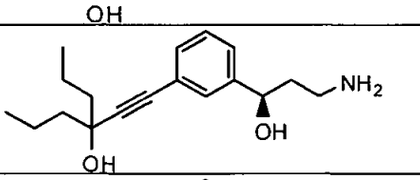
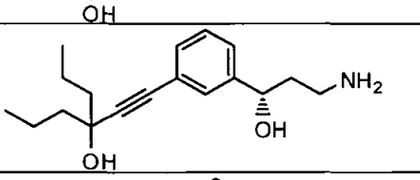
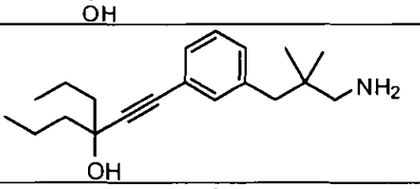
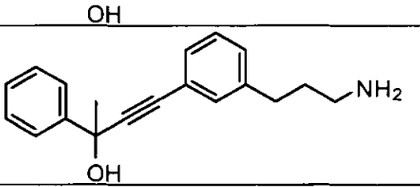
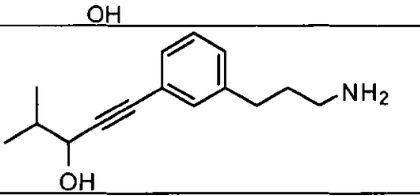
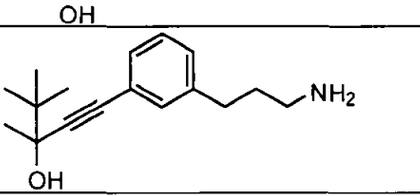
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
187		(*R*)-3-amino-1-(3-(3-(2,6-dimetilfeniltio)prop-1-inil) fenil)propan-1-ol

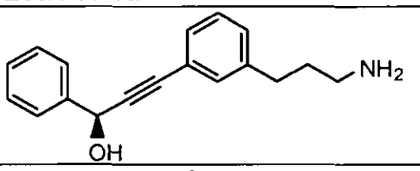
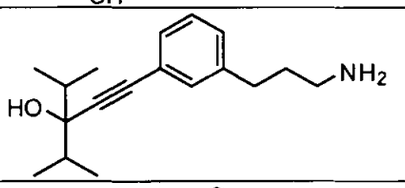
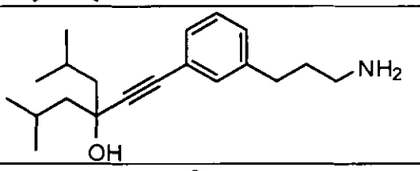
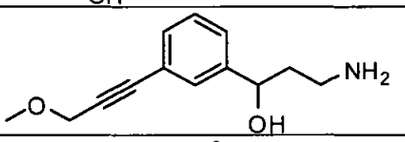
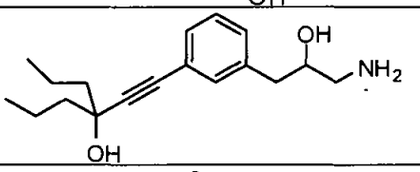
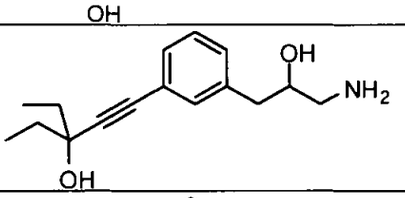
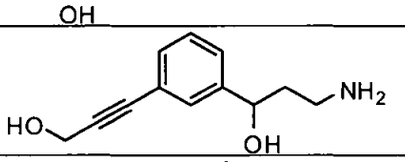
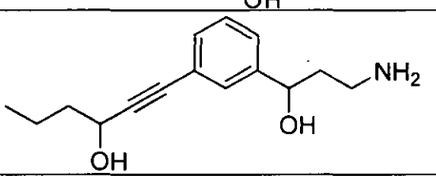
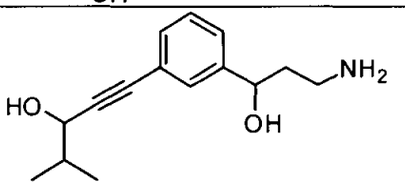
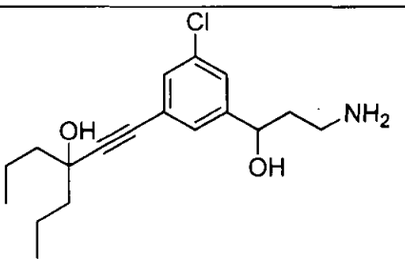
[00185] En otras realizaciones, R_{16} es $-OR_6$, donde R_6 es hidrógeno o alquilo, y cada uno de R_{17} y R_{18} es independientemente hidrógeno, alquilo o arilo.

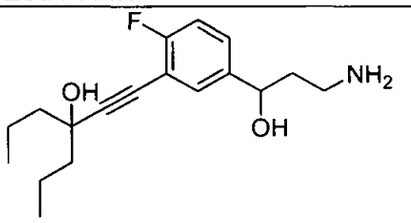
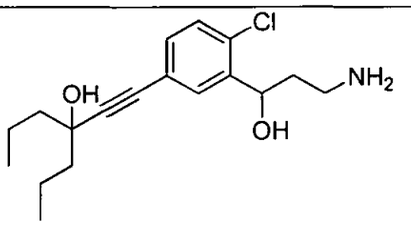
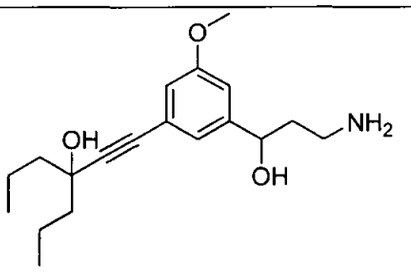
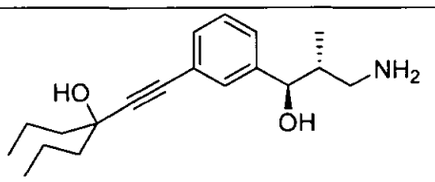
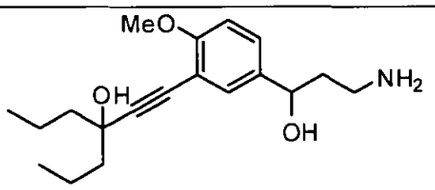
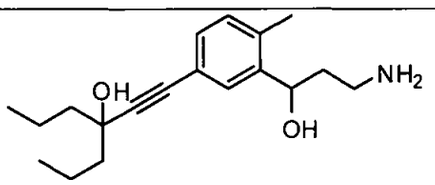
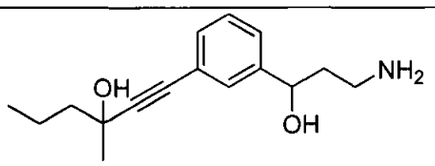
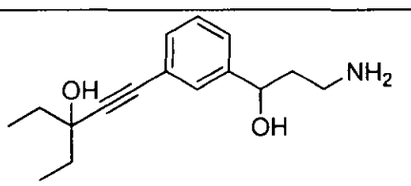
[00186] En realizaciones específicas adicionales, los compuestos de la Fórmula (I), (II) o (IIb) tienen las estructuras mostradas en la Tabla 4.

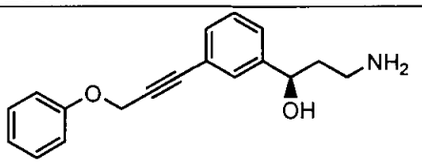
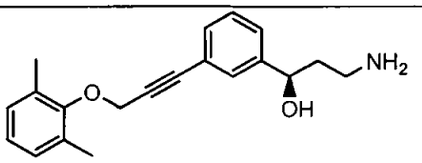
TABLA 4

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
1		1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol
2		4-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)-heptan-4-ol
3		5-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)-nonan-5-ol
4		3-(3-(3-metoxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propan-1-amina
5		1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3-metilhex-1-in-3-ol
6		1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3,4-dimetilhex-1-in-3-ol
7		4-(3-(3-aminopropil) fenil)-2-metilbut-3-in-2-ol
8		1-(3-(3-aminopropil) fenil)hex-1-in-3-ol
9		3-(3-(3-metoxiprop-1-inil) fenil)propan-1-amina
10		3-(3-(3-aminopropil) fenil)prop-2-in-1-ol
12		1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3-tert-butil-4,4-dimetilpent-1-in-3-ol

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
15		*(R)*-1-(3-(3-aminopropil) fenil)oct-1-in-3-ol
14		*(S)*-1-(3-(3-aminopropil) fenil)oct-1-in-3-ol
16		*(R)*-3-(3-(3-aminopropil) fenil)-1-fenilprop-2-in-1-ol
21		1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3,4-dimetilpent-1-in-3-ol
19		4-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)heptan-4-ol
100		(*R*)-4-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)heptan-4-ol
101		(*S*)-4-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)heptan-4-ol
20		4-((3-(3-amino-2,2-dimetilpropil) fenil)etinil)heptan-4-ol
22		4-(3-(3-aminopropil) fenil)-2-fenilbut-3-in-2-ol
23		1-(3-(3-aminopropil) fenil)-4-metilpent-1-in-3-ol
25		1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3,4,4-trimetilpent-1-in-3-ol

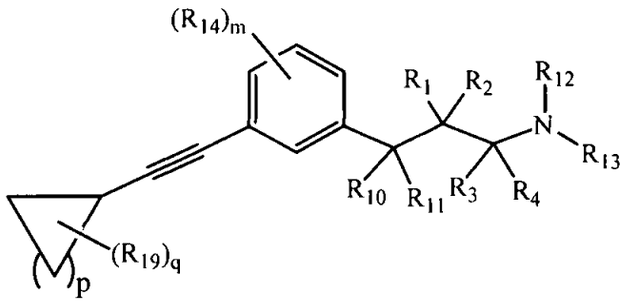
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
26		*(S)*-3-(3-(3-aminopropil) fenil)-1-fenilprop-2-in-1-ol
32		1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3-isopropil-4-metilpent-1-in-3-ol
33		4-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)-2,6-dimetilheptan-4-ol
107		3-amino-1-(3-(3-metoxiprop-1-inil) fenil)propan-1-ol
109		4-((3-(3-amino-2-hidroxipropil) fenil)etinil)heptan-4-ol
111		1-(3-(3-amino-2-hidroxipropil) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol
118		3-(3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)prop-2-in-1-ol
132		1-(3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)hex-1-in-3-ol
147		1-(3-(3-Amino-1-hidroxipropil) fenil)-4-metilpent-1-in-3-ol
154		4-((3-(3-Amino-1-hidroxi-propil)-5-clorofenil)-etinil)heptan-4-ol

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
155		4-((5-(3-Amino-1-hidroxipropil)-2-fluorofenil)etinil)heptan-4-ol
156		4-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil)-4-clorofenil)etinil)heptan-4-ol
157		4-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil)-5-metoxifenil)etinil)-heptan-4-ol
159		4-((3-((1*R*,2R)-3-Amino-1-hidroxi-2-metilpropil) fenil)-etinil)heptan-4-ol
162		4-((5-(3-amino-1-hidroxipropil)-2-metoxifenil)etinil)heptan-4-ol
163		4-((3-(3-amino-1-hidroxipropil)-4-metilfenil)etinil)heptan-4-ol
170		1-(3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)-3-metilhex-1-in-3-ol
174		1-(3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
185		(*R*)-3-amino-1-(3-(3-fenoxiprop-1-inil) fenil)propan-1-ol
186		(*R*)-3-amino-1-(3-(3-(2,6-dimetilfenoxi)prop-1-inil) fenil)propan-1-ol

[00187] En ciertas realizaciones, R_{12} es hidrógeno y R_{13} es -C(=O)R_9, donde R_9 es alquilo. Una realización específica provee el compuesto: *N*-(3-3(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propil)acetamida. Una realización adicional provee un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (II) donde R_5 es carbociclilo.

[00188] En ciertas realizaciones, R_5 es a cicloalquilo y el compuesto puede ser representado por una estructura de la Fórmula (IIc):



Fórmula (IIc)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

p es 1, 2, 3, 4 o 5;

q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9;

R_1 y R_2 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, -OR_6, -NR_7R_8 o carbociclilo; o

R_1 y R_2 forman un oxo;

R_3 y R_4 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o alquilo;

R_6 es hidrógeno o alquilo;

R_7 y R_8 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, o -C(=O)R_9; o

R_7 y R_8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

R_9 es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R_{10} y R_{11} son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, -OR_6, -NR_7R_8 o carbociclilo; o

R_{10} y R_{11} forman un oxo;

R_{12} y R_{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o -C(=O)R_9; o

R_{12} y R_{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

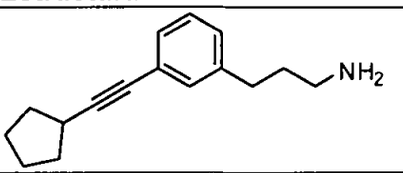
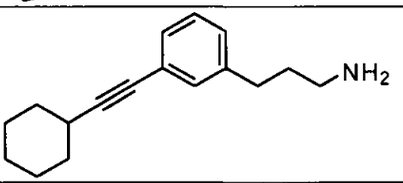
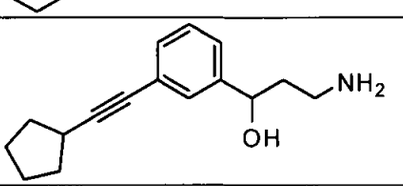
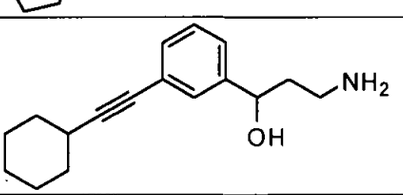
cada R_{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o -OR_6; y

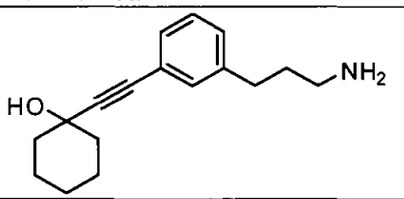
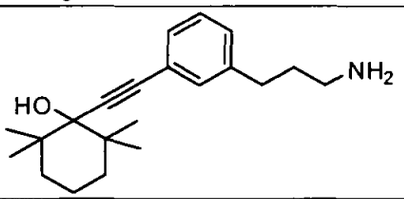
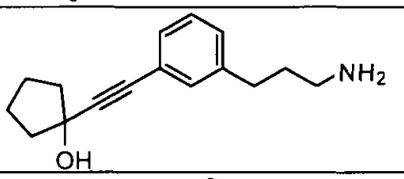
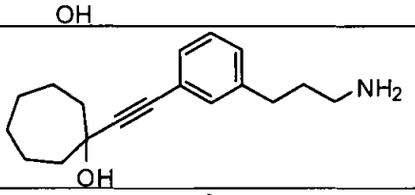
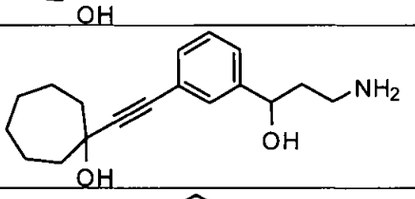
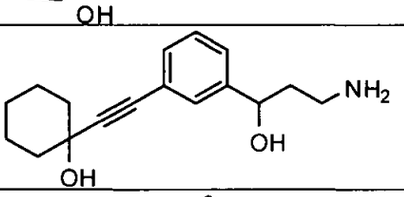
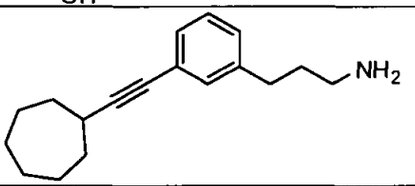
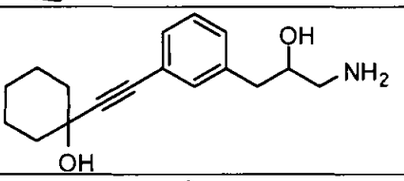
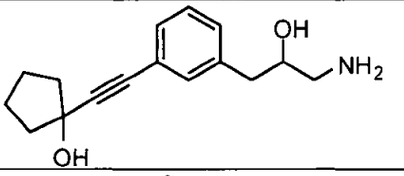
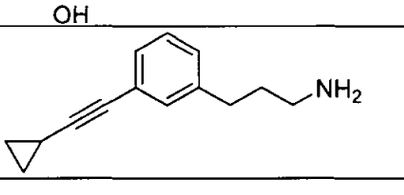
cada R_{19} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, –OR_6, halo o fluoroalquilo.

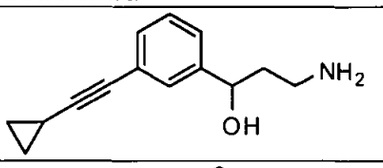
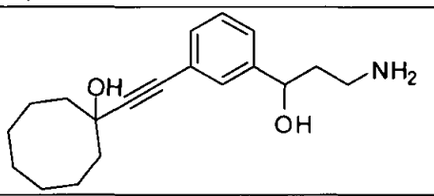
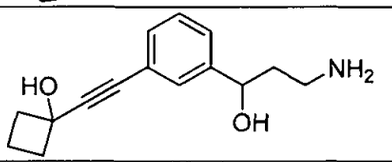
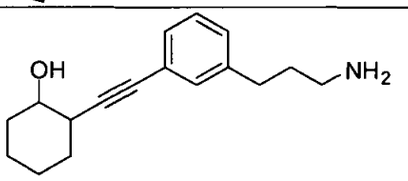
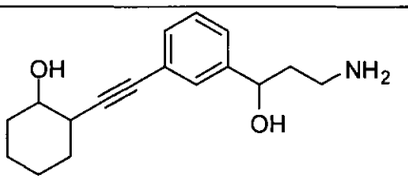
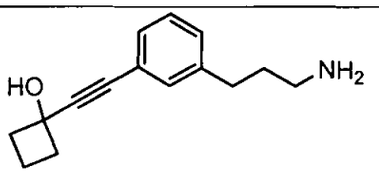
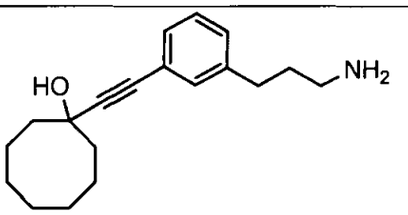
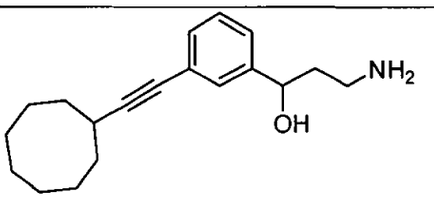
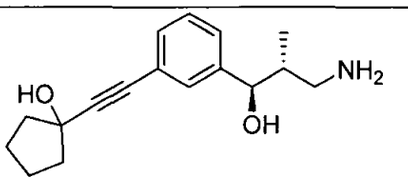
[00189] En ciertas realizaciones, cada uno de R_{12} y R_{13} es hidrógeno. En ciertas realizaciones, cada uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_{10} y R_{11} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o –OR_6, donde R_6 es hidrógeno o alquilo. En ciertas realizaciones, cada uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_{10} y R_{11} es independientemente hidrógeno o -OR_6, donde R_6 es hidrógeno o alquilo. En ciertas realizaciones, m es 0. En ciertas realizaciones, q es 0. En realizaciones adicionales, q es 1, 2, 3, 4 o 5, y cada R_{19} es independientemente alquilo o –OR_6, donde R_6 es hidrógeno o alquilo. En realizaciones adicionales, p es 1 y R_5 es ciclopropilo. En otras realizaciones, p es 2, y R_5 es ciclobutilo. En otras realizaciones, p es 3, y R_5 es ciclopentilo. En otras realizaciones, p es 4, y R_5 es ciclohexilo. En otras realizaciones, p es 5, y R_5 es cicloheptilo.

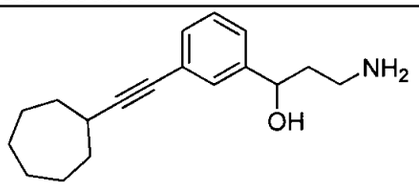
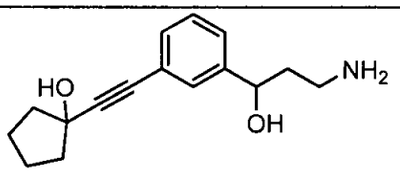
[00190] En ciertas realizaciones específicas, los compuestos de la Fórmula (I), (II) o (IIc) tienen las estructuras mostradas en la Tabla 5.

TABLA 5

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
38		3-(3-(ciclopentiletinil) fenil)-propan-1-amina
41		3-(3-(ciclohexiletinil) fenil)-propan-1-amina
47		3-amino-1-(3-(ciclopentiletinil) fenil)-propan-1-ol
52		3-amino-1-(3-(ciclohexiletinil) fenil)-propan-1-ol

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
11		1-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)-ciclohexanol
13		1-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)-2,2,6,6-tetrametilciclohexanol
24		1-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)-ciclopentanol
58		1-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)cicloheptanol
59		1-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)cicloheptanol
99		1-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)ciclohexanol
105		3-(3-(cicloheptiletinil) fenil)propan-1-amina
110		1-((3-(3-amino-2-hidroxipropil) fenil)etinil)ciclohexanol
112		1-((3-(3-amino-2-hidroxipropil) fenil)etinil)ciclopentanol
127		3-(3-(ciclopropiletinil) fenil)-propan-1-amina

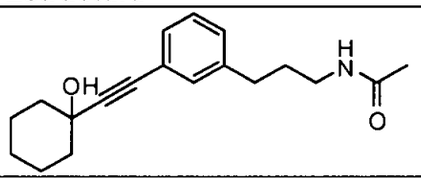
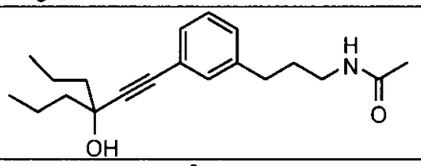
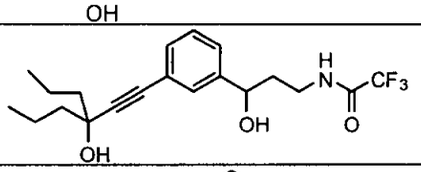
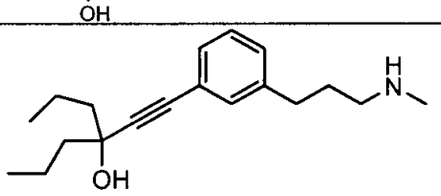
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
131		3-amino-1-(3-(ciclopropiletinil) fenil)propan-1-ol
136		1-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)ciclooctanol
140		1-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)-etinil)ciclobutanol
143		2-((3-(3-Aminopropil)-fenil)etinil)ciclohexanol
145		2-((3-(3-Amino-1-hidroxi-propil) fenil)etinil)ciclo-hexanol
148		1-(2-(3-(3-Aminopropil)-fenil)etinil)ciclobutanol
149		1-(2-(3-(3-Aminopropil)-fenil)etinil)ciclooctanol
151		3-Amino-1-(3-(2-ciclooctiletinil) fenil)-propan-1-ol
160		1-((3-((1R,2R)-3-Amino-1-hidroxi-2-metilpropil) fenil)-etinil)ciclopentanol

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
176		3-amino-1-(3-(cicloheptiletinil) fenil)-propan-1-ol
182		1-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)-etinil)ciclopentanol

[00191] En ciertas realizaciones, R_{12} es hidrógeno y R_{13} es -C(=O)R_9, donde R_9 es alquilo. En ciertas realizaciones, cada uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_{10} y R_{11} es independientemente hidrógeno o -OR_6, donde R_6 es hidrógeno o alquilo. En ciertas realizaciones, m es 0. En ciertas realizaciones, q es 0. En realizaciones adicionales, q es 1, 2, 3, 4 o 5, y cada R_{19} es independientemente alquilo o –OR_6, donde R_6 es hidrógeno o alquilo. En realizaciones adicionales, p es 1 y R_5 es ciclopropilo. En otras realizaciones, p es 2, y R_5 es ciclobutilo. En otras realizaciones, p es 3, y R_5 es ciclopentilo. En otras realizaciones, p es 4, y R_5 es ciclohexilo. En otras realizaciones, p es 5, y R_5 es cicloheptilo.

[00192] En una realización específica, el compuesto de Fórmula (I), (II) o (IIc) tiene las estructuras mostradas en Tabla 6.

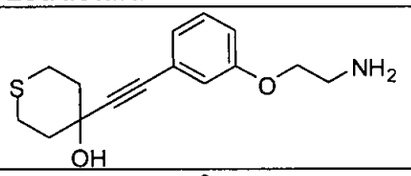
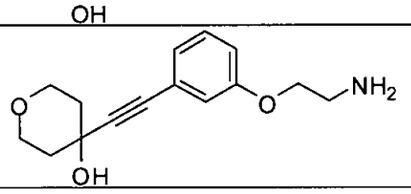
TABLA 6

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
60		*N*-(3-(3-((1-hidroxiciclohexil)etinil) fenil)propil)acetamida
103		*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propil)acetamida
104		2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propil)acetamida
177		4-((3-(3-(metilamino)propil) fenil)etinil)heptan-4-ol

[00193] Una realización adicional provee un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (II) donde R_5 es heterociclilo, como se define aquí. En ciertas realizaciones, el heterociclilo puede ser sustituido opcionalmente con $-OR_6$, donde R_6 es hidrógeno o alquilo. En ciertas realizaciones, cada uno de R_{12} y R_{13} es hidrógeno. En ciertas realizaciones, m es 0. En ciertas realizaciones, cada uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_{10} y R_{11} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o $-OR_6$, donde R_6 es hidrógeno o alquilo. En ciertas realizaciones, cada uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_{10} y R_{11} es hidrógeno.

[00194] En ciertas realizaciones específicas, los compuestos de la Fórmula (I) o (II) tienen las estructuras mostradas en la Tabla 7.

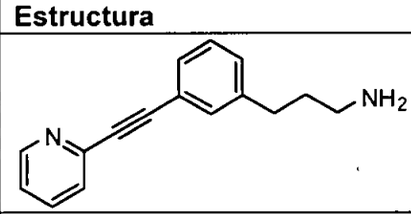
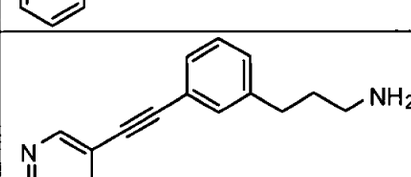
TABLA 7

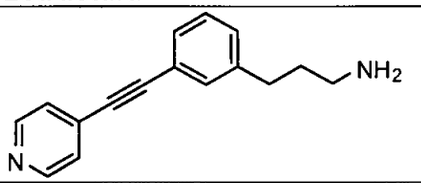
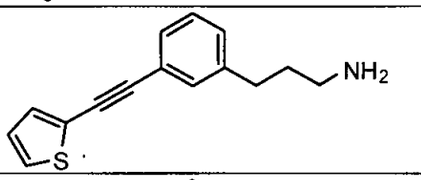
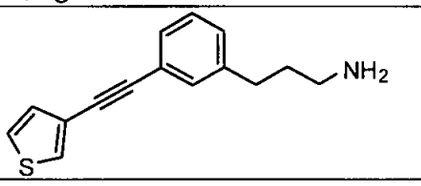
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
55		4-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-ol
56		4-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)tetrahidro-2H-piran-4-ol

[00195] Una realización adicional provee un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (II) donde R_5 es heteroarilo, como se define aquí. En ciertas realizaciones, cada uno de R_{12} y R_{13} es hidrógeno. En ciertas realizaciones, m es 0. En ciertas realizaciones, cada uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_{10} y R_{11} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o $-OR_6$, donde R_6 es hidrógeno o alquilo. En ciertas realizaciones, cada uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_{10} y R_{11} es hidrógeno.

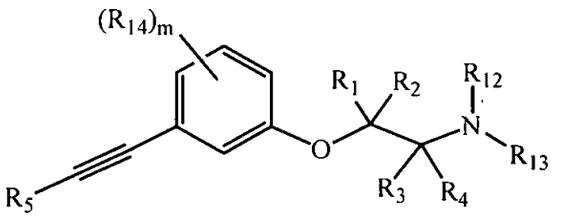
[00196] En ciertas realizaciones específicas, los compuestos de la Fórmula (I) o (II) tienen las estructuras mostradas en la Tabla 8.

TABLA 8

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
61		3-(3-(piridin-2-iletinil) fenil)propan-1-amina
64		3-(3-(piridin-3-iletinil) fenil)propan-1-amina

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
63		3-(3-(piridin-4-iletinil) fenil)propan-1-amina
65		3-(3-(tiofen-2-iletinil) fenil)propan-1-amina
66		3-(3-(tiofen-3-iletinil) fenil)propan-1-amina

[00197] Una realización adicional provee un compuesto de Fórmula (I) donde X es -CO-, y el compuesto tiene un enlace óxido de etileno. Así, el compuesto puede ser representado por una estructura de la Fórmula (III):



Fórmula (III)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

R_1 y R_2 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo o fluoroalquilo; o R_1 y R_2 forman un oxo;

R_3 y R_4 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o alquilo;

R_5 es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R_6 es hidrógeno o alquilo;

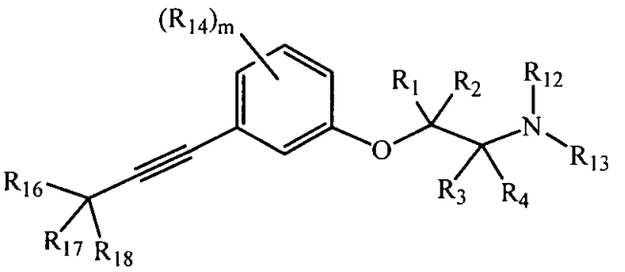
R_9 es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R_{12} y R_{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o $-C(=O)R_9$; o R_{12} y R_{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo; y

cada R_{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o $-OR_6$.

[00198] En una realizacion, R_5 es alquilo y el compuesto tiene una estructura de Fórmula (IIIa):

74



Fórmula (IIIa)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

R_1 y R_2 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo o fluoroalquilo; o R_1 y R_2 forman un oxo;

R_3 y R_4 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o alquilo;

R_6 es hidrógeno o alquilo;

R_9 es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R_{12} y R_{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o -C(=O)R_9; o R_{12} y R_{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

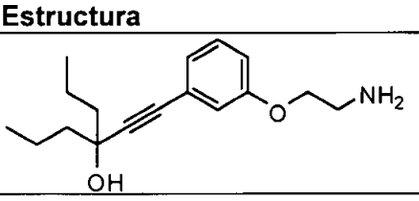
cada R_{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o -OR_6; y

R_{16}, R_{17} y R_{18} son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo, -OR_6, carbociclilo o arilo.

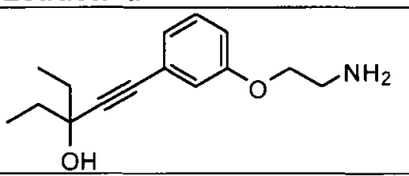
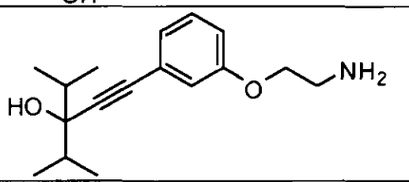
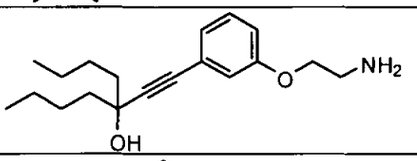
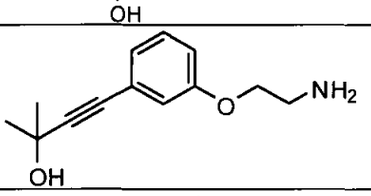
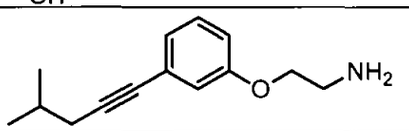
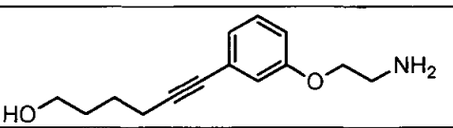
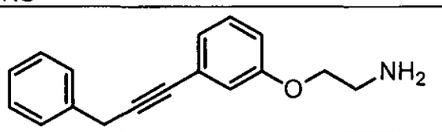
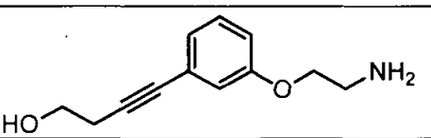
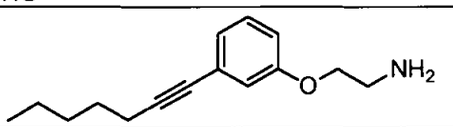
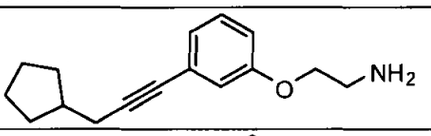
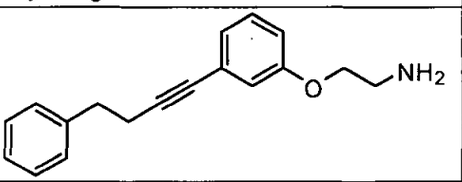
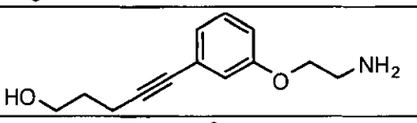
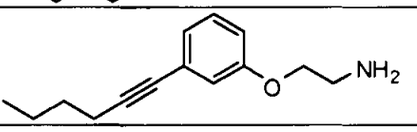
[00199] En ciertas realizaciones, cada uno de R_{12} y R_{13} es hidrógeno. En ciertas realizaciones, m es 0. En ciertas realizaciones, cada uno de R_1, R_2, R_3 y R_4 es independientemente hidrógeno o alquilo. En realizaciones adicionales, cada uno de R_{16}, R_{17} y R_{18} es independientemente hidrógeno, alquilo o -OR_6, donde R_6 es hidrógeno o alquilo. En realizaciones adicionales, R_{16} es -OR_6, donde R_6 es hidrógeno o alquilo, y cada uno de R_{17} y R_{18} es independientemente alquilo. En otras realizaciones, cada uno de R_{16}, R_{17} y R_{18} es independientemente hidrógeno o arilo. En otras realizaciones, cada uno de R_{16}, R_{17} y R_{18} es independientemente hidrógeno o alquilo.

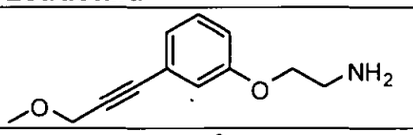
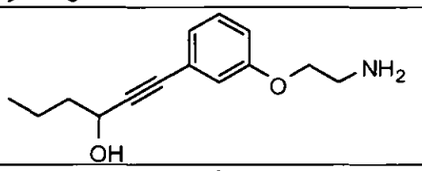
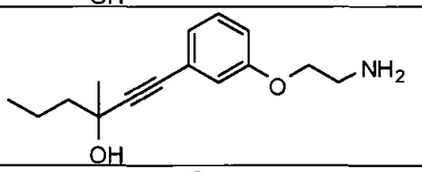
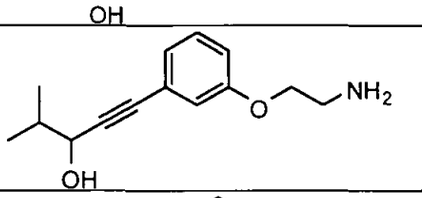
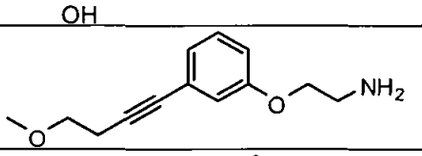
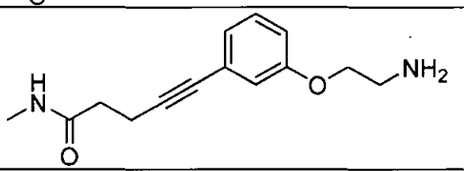
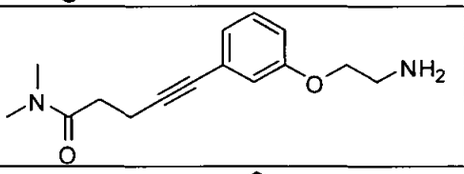
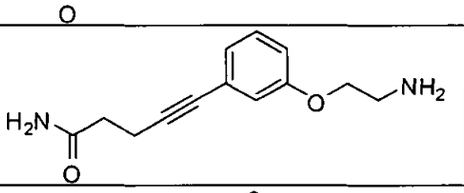
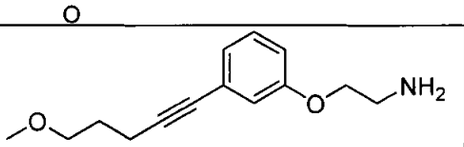
[00200] En realizaciones específicas adicionales, los compuestos de la Fórmula (I), (III) o (IIIa) tienen las estructuras mostradas en la Tabla 9.

TABLA 9

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
18		4-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)-heptan-4-ol

75

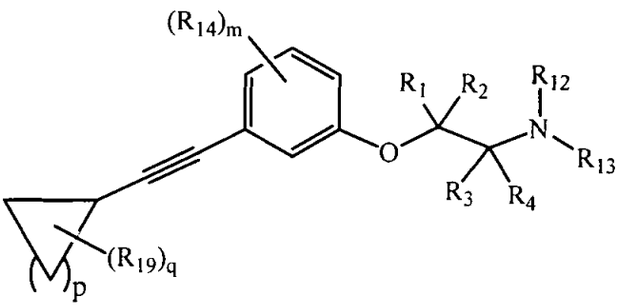
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
27		1-(3-(2-aminoetoxi) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol
28		1-(3-(2-aminoetoxi) fenil)-3-isopropil-4-metilpent-1-in-3-ol
29		5-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)-nonan-5-ol
30		4-(3-(2-aminoetoxi) fenil)-2-metilbut-3-in-2-ol
73		2-(3-(4-metilpent-1-inil) fenoxi)etanamina
74		6-(3-(2-aminoetoxi) fenil)hex-5-in-1-ol
75		2-(3-(3-fenilprop-1-inil) fenoxi)etanamina
76		4-(3-(2-aminoetoxi) fenil)but-3-in-1-ol
77		2-(3-(hept-1-inil) fenoxi)etanamina
85		2-(3-(3-ciclopentilprop-1-inil) fenoxi)etanamina
86		2-(3-(4-fenilbut-1-inil) fenoxi)etanamina
114		5-(3-(2-aminoetoxi) fenil)pent-4-in-1-ol
116		2-(3-(hex-1-inil) fenoxi)etanamina

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
117		2-(3-(3-metoxiprop-1-inil) fenoxi)etanamina
120		1-(3-(2-aminoetoxi) fenil)hex-1-in-3-ol
122		1-(3-(2-aminoetoxi) fenil)-3-metilhex-1-in-3-ol
124		1-(3-(2-aminoetoxi) fenil)-4-metilpent-1-in-3-ol
128		2-(3-(4-metoxibut-1-inil) fenoxi)etanamina
134		5-(3-(2-aminoetoxi)-fenil)-*N*-metilpent-4-inamida
135		5-(3-(2-aminoetoxi) fenil)-*N*,*N*-dimetilpent-4-inamida
137		5-(3-(2-aminoetoxi) fenil)pent-4-inamida
158		2-(3-(5-metoxipent-1-inil) fenoxi)etanamina

[00201] Una realización adicional provee un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (III) donde R_5 es carbociclilo.

[00202] En ciertas realizaciones, R_5 es a cicloalquilo y el compuesto puede ser representado por una estructura de la Fórmula (IIIb):

97



Fórmula (IIIb)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

p es 1, 2, 3, 4 o 5;

q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9;

R_1 y R_2 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo o fluoroalquilo; o R_1 y R_2 forman un oxo;

R_3 y R_4 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o alquilo;

R_6 es hidrógeno o alquilo;

R_9 es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R_{12} y R_{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o -C(=O)R_9; o R_{12} y R_{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

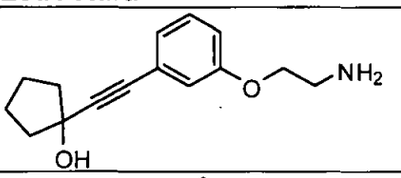
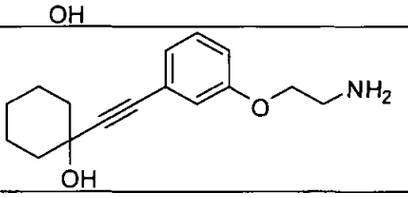
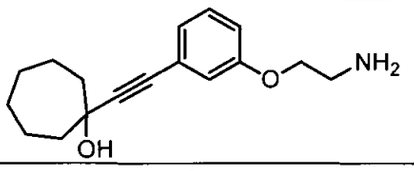
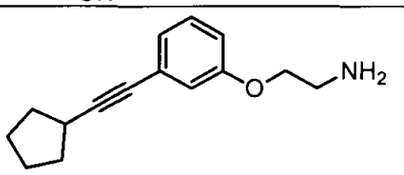
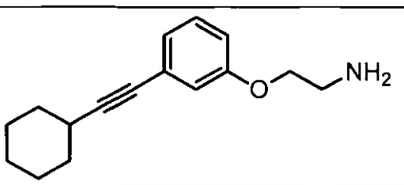
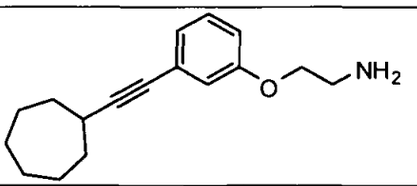
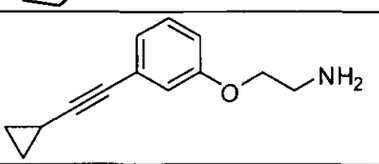
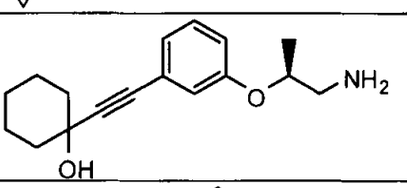
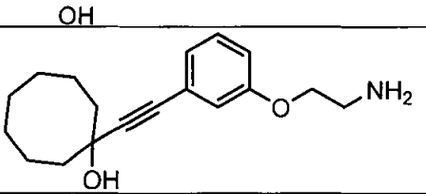
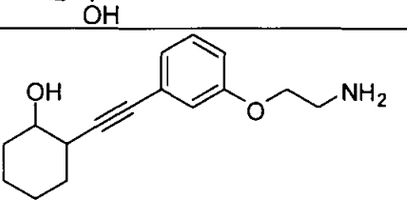
cada R_{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o -OR_6; y

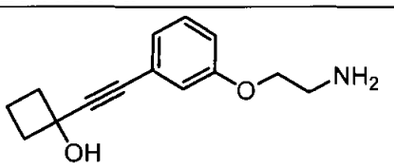
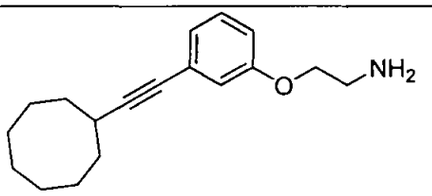
cada R_{19} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, –OR_6, halo o fluoroalquilo.

[00203] En ciertas realizaciones, cada uno de R_{12} y R_{13} es hidrógeno. En ciertas realizaciones, m es 0. En ciertas realizaciones, cada uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_{10} y R_{11} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o –OR_6, donde R_6 es hidrógeno o alquilo. En ciertas realizaciones, cada uno de R_1, R_2, R_3 y R_4 es independientemente hidrógeno o alquilo. En realizaciones adicionales, q es 1, 2, 3, 4 o 5, y cada R_{19} es independientemente alquilo o –OR_6, donde R_6 es hidrógeno o alquilo. En realizaciones adicionales, q es 0. En realizaciones adicionales, q es 1 y R_{19} es –OR_6, donde R_6 es hidrógeno o alquilo. En realizaciones adicionales, p es 1 y R_5 es ciclopropilo. En otras realizaciones, p es 2, y R_5 es ciclobutilo. En otras realizaciones, p es 3, y R_5 es ciclopentilo. En otras realizaciones, p es 4, y R_5 es ciclohexilo. En otras realizaciones, p es 5, y R_5 es cicloheptilo.

[00204] En ciertas realizaciones específicas, los compuestos de la Fórmula (I), (III) o (IIIb) tienen las estructuras mostradas en la Tabla 10.

TABLA 10

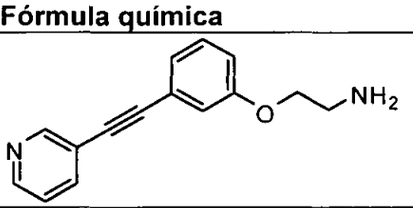
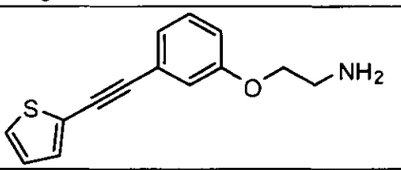
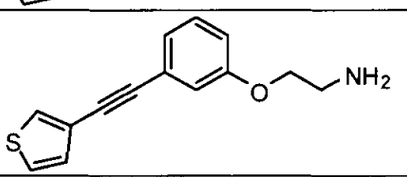
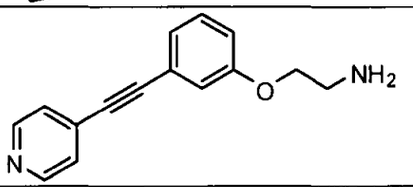
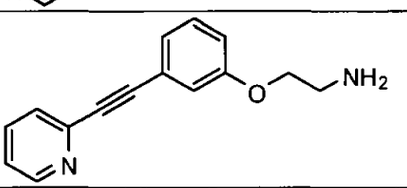
Ejemplo No.	Estructura	Nombre
31		1-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)-ciclopentanol
57		1-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)-ciclohexanol
78		1-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)-cicloheptanol
79		2-(3-(ciclopentiletinil) fenoxi)-etanamina
80		2-(3-(ciclohexiletinil) fenoxi)etanamina
106		2-(3-(cicloheptiletinil) fenoxi)etanamina
113		2-(3-(ciclopropiletinil)-fenoxi)etanamina
123		(*S*)-1-((3-(1-aminopropan-2-iloxi) fenil)etinil)ciclohexanol
129		1-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)ciclooctanol
144		2-((3-(2-Aminoetoxi)-fenil)etinil)ciclohexanol

Ejempl No.	Estructura	Nombre
146		1-(2-(3-(2-Aminoetoxi)-fenil)etinil)ciclobutanol
168		2-(3-(ciclooctiletinil)-fenoxi)etanamina

[00205] Una realización adicional provee un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (III) donde R_5 es heteroarilo. En ciertas realizaciones, cada uno de R_{12} y R_{13} es hidrógeno. En ciertas realizaciones, m es 0. En ciertas realizaciones, cada uno de R_1, R_2, R_3 y R_4 es independientemente hidrógeno o alquilo.

[00206] En realizaciones específicas adicionales, el compuesto de Fórmula (I) o (III) tiene la estructura mostrada en la Tabla 11.

TABLA 11

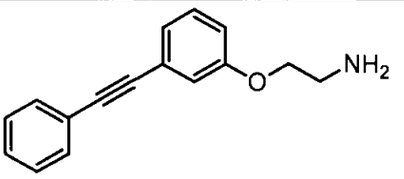
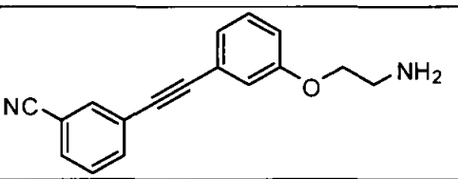
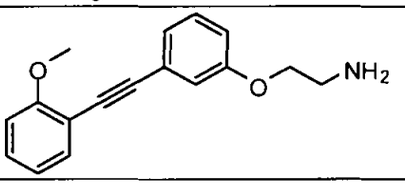
Ejemplo No.	Fórmula química	Nombre químico
62		2-(3-(piridin-3-iletinil) fenoxi)etanamina
95		2-(3-(tiofen-2-iletinil) fenoxi)etanamina
96		2-(3-(tiofen-3-iletinil) fenoxi)etanamina
97		2-(3-(piridin-4-iletinil) fenoxi)etanamina
98		2-(3-(piridin-2-iletinil) fenoxi)etanamina

[00207] Una realización adicional provee un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (III) donde R_5 es arilo. En ciertas realizaciones, cada uno de R_{12} y R_{13} es

hidrógeno. En ciertas realizaciones, m es 0. En ciertas realizaciones, cada uno de R_1, R_2, R_3 y R_4 es independientemente hidrógeno o alquilo.

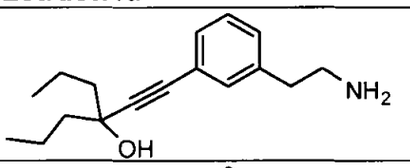
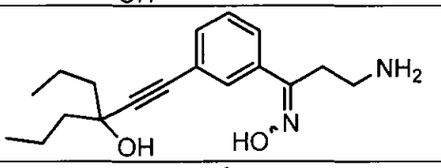
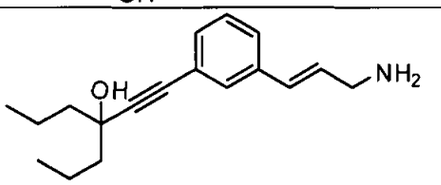
[00208] En realizaciones específicas adicionales, el compuesto de Fórmula (I) o (III) tiene la estructura mostrada en la Tabla 12.

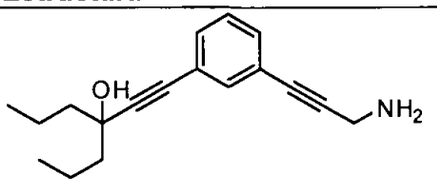
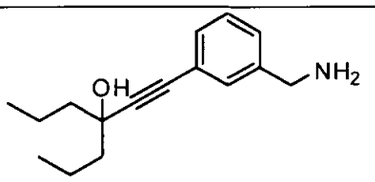
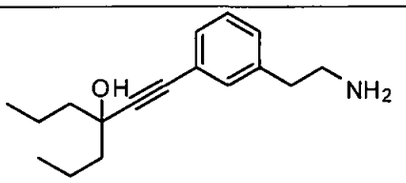
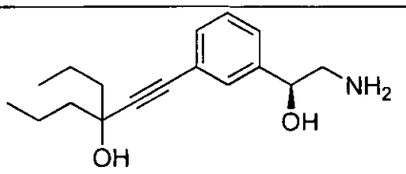
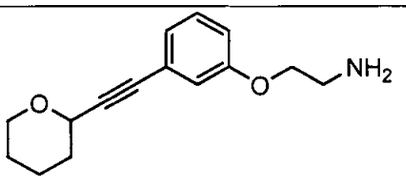
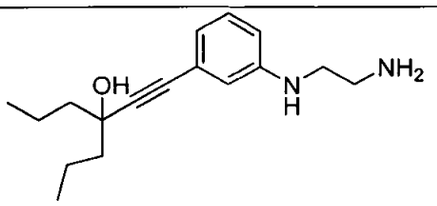
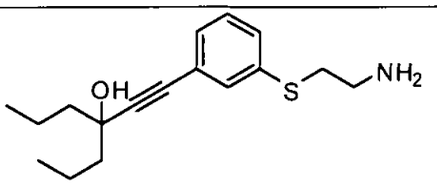
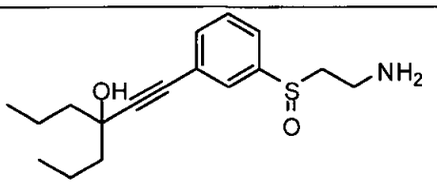
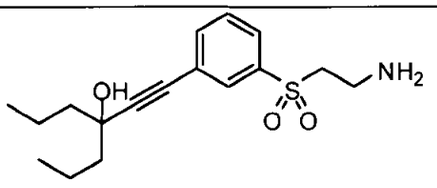
TABLA 12

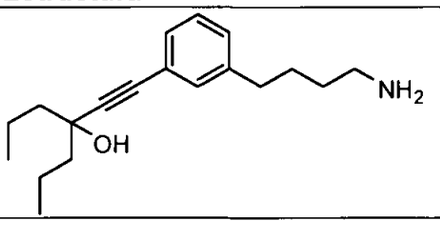
Ejemplo No.	Fórmula química	Nombre químico
81		2-(3-(feniletinil) fenoxi)-etanamina
88		3-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)benzonitrilo
91		2-(3-((2-metoxifenil)etinil) fenoxi)etanamina

[00209] En realizaciones específicas adicionales, el compuesto de Fórmula (A)-(G) y (I)-(III) tiene la estructura mostrada en la Tabla 13.

TABLA 13

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
141		4-((3-(2-Aminoetil)-fenil)etinil)heptan-4-ol
142		3-Amino-1-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propan-1-ona oxima
164		(*E*)-4-((3-(3-aminoprop-1-enil) fenil)etinil)heptan-4-ol

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
165		4-((3-(3-aminoprop-1-inil) fenil)etinil)heptan-4-ol
166		4-((3-(aminometil) fenil)etinil)heptan-4-ol
167		4-((3-(2-aminoetil) fenil)etinil)heptan-4-ol
169		(*S*)-4-((3-(2-amino-1-hidroxietil) fenil)-etinil)heptan-4-ol
178		2-(3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)etinil) fenoxi)-etanamina
188		4-((3-(2-aminoetilamino)-fenil)etinil)heptan-4-ol
189		4-((3-(2-aminoetiltio) fenil)etinil)heptan-4-ol
190		4-((3-(2-aminoetilsulfinil) fenil)etinil)heptan-4-ol
191		4-((3-(2-aminoetilsulfonil) fenil)etinil)heptan-4-ol

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
192		4-((3-(4-aminobutil) fenil)etinil)heptan-4-ol

II. Definiciones

[00210] Tal como se usa aquí y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un/una", "y", y "el/la" incluyen los plurales referentes al menos que el contexto claramente dicte otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia la "un compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos, y la referencia a "la célula" incluye referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y equivalentes de los mismos conocidos para los expertos en la técnica, y así sucesivamente. Cuando se usan aquí rangos para propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como una formula química, todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos y realizaciones específicas aquí se prevee que están incluidas. El término "aproximadamente" cuando se refiere a un número o un rango numérico significa que el número o rango numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimenatl (o dentro del error estadístico experimental), y así el número o rango numérico puede variar entre 1% y 15% del número o rango numérico establecido. El término "que comprende" (y términos relacionados tales como "comprenden" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") no pretende excluir eso en ciertas otras realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, método o proceso, o similares, descritos aquí, puede "consiste de" o "consiste esencialmente de" las características descritas.

"Aminos" se refiere al radical -NH2

"Ciano" se refiere al radical -CN

"Nitro" se refiere al radical -NO2

"Oxa" se refiere al radical –O-

"Oxo" se refiere al radical =O

"Imino" se refiere al radical =NH

"Tioxo" se refiere al radical = S.

[00211] "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo recta o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que no contienen insaturaciones, que tienen de 1 a 15 átomos de carbono (por ejemplo, C_1,C_{15} alquilo). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende de 1 a 13 átomos de carbono (por ejemplo, C_1-C_{13} alquilo). En ciertas realizaciones un alquilo comprende de 1 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, C_1-C_8 alquilo). En otras realizaciones un alquilo comprende de 5 a 15 átomos de carbono (por ejemplo, C_5-C_{15} alquilo). En otras

realizaciones un alquilo comprende 5 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, C5-C8 alquilo). El alquilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo metilo (Me), etilo (Et), N-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), N-butilo, N-pentilo, 1,1-dimetiletil (t-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, y similares. A menos que establezca otra cosa específicamente en la especificación un grupo alquilo está sustituido opcionalmente por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carboxiquilo, carboxiquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo..

[00212] "Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo recto o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que contienen al menos un doble enlace, y que tienen de 2 a 12 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquenilo comprende de 2 a 8 átomos de carbono. En otras realizaciones un alquenilo comprende de 2 a 4 átomos de carbono. El alquenilo está enlazado al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (esto es, vinilo), prop-1-enilo (esto es, alilo), but-1-enilo, pen-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares. A menos que se establezca otra cosa específicamente en la especificación, un grupo alquinilo es sustituido opcionalmente por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carboxiquilo, carboxiquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[00213] "Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo recta o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. En ciertas realizaciones un alquinilo comprende de 2 a 8 átomos de carbono. En otras realizaciones un alquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono. El alquinilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y similares. A menos que se establezca otra cosa específicamente en la especificación, un grupo alquinilo esta sustituido opcionalmente por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carboxiquilo, carboxiquilalquilo,

84

arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[00214] "Alquenileno" o "cadena de alquenileno" se refiere a una cadena de hidrocarburos divalentes rectos o ramificados que unen el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste solamente de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones y que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, N-butileno y similares. La cadena de alquenileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un átomo de carbono en la cadena de alquileno o a través de cualquiera dos átomos de carbono dentro de la cadena. Al menos que se establezca otra cosa en las especificaciones, una cadena de alquenileno puede ser sustituida opcionalmente con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carboxiquilo, carboxiquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[00215] "Alquenileno" o "cadena de alquenilenos" se refiere a una cadena de hidrocarburos divalentes rectos o ramificados que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace y que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, N-butenileno y similares. La cadena de alquenileno está unida al resto de la molécula a través de un doble enlace o de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un doble enlace o un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquenileno con el resto de la molécula y con el grupo radical pueden ser a través de un carbono o de cualquiera dos carbonos dentro de la cadena. A menos que se especifique otra cosa en la especificación, una cadena de alquenileno está opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, (opcionalmente sustituido con 1 o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterociclialquilo, heteroarilo o heteroaarilalquilo, donde cada uno de los anteriores sustituyentes es no sustituido al menos que se indique otra cosa..

[00216] "Arilo" se refiere a un radical derivado de un sistema de anillo de hidrocarburo aromático monociclico o multicíclico, retirando un átomo de hidrógeno de un carbono del anillo. El sistema de anillo de hidrocarburo aromatico monocíclico o multicíclico

que contiene solamente hidrógeno y carbono de 6 a 8 átomos de carbono, donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillo está completamente insaturado, esto es, contiene un sistema de electrones π (4n + 2) deslocalizado de acuerdo con la teoría de Hückel. Los grupos arilo incluyen, pero no se limitan, a grupos tales como fenilo, fluoroenilo, y naftilo. A menos que se establezca otra cosa específicamente en la especificación, el término "arilo" o el prefijo "ar" (tal como en "aralquilo") intenta incluir todos los radicales arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo, opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, , $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^B-C(O)N(R^a)_2$, $--R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, (opcionalmente sustituido con 1 o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterociclialquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada Rb es independientemente un enlace directo o una cadena recta o ramificada alquileno o alquenileno, y Rc es una cadena alquileno o alquenileno recta o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores está no sustituido a menos que se indique otra cosa.

[00217] "Aralquilo" se refiere a un radical de la formula $-R^c$-arilo, donde R^c es una cadena de alquileno como se definió más arriba, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. La parte de la cadena alquileno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió más arriba para la cadena alquileno. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió más arriba para un grupo arilo..

[00218] "Aralquenilo" se refiere a un radical de la formula $-R^d$-arilo, donde R^d es una cadena alquenileno como se define más arriba. La parte arilo del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se describe arriba para un grupo arilo. La parte de la cadena alquenileno de un radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se definió más arriba para un grupo alquenileno.

[00219] "Aralquinilo" se refiere a un radical de la formula $-R^e$-arilo, donde R^e es una cadena alquinileno como se definió más arriba. La parte arilo del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se describió más arriba para un grupo arilo. La parte de la cadena alquinileno del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se definió más arriba para una cadena alquinileno.

[00220] "Carbociclilo" se refiere a un radical hidrocarburo no aromático monocíclico o

86

policíclico estable que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que incluye sistemas de anillos fusionados o puenteados, que tienen de 3 a quince átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un carbicíclilo comprende de tres a diez átomos de carbono. En otras realizaciones, un carbocíclilo comprende de cinco a siete átomos de carbono. El carbociclilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. El carbociclilo está saturado opcionalmente (esto es, contiene enlaces sencillos C-C únicamente), o insaturado (esto es, contiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces). Un radical carbociclilo completamente saturado también se denomina como "cicloalquilo". Ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un carbociclilo insaturado también se denomina como "cicloalquenilo". Ejemplos de cicloalquenilos monociclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y ciclooctenilo. Los radicales carbociclilo, policiclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norborinilo (por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptanilo), norborenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo, y similares. A menos que se establezca otra cosa específicamente en la especificación, el término "carbociclilo" pretende incluir los radicales carbociclilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, cian, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicloalquililo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, eterociclilalquilo opcionalmente sustituido, eteroarilo opcionalmente sustituido, hetereroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-SR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $--R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $Rb-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-Rb-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, siendo cada R^b independientemente un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno recta o ramificada, y R^c es una cadena alquileno o alquenileno recta o ramificada, en donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido al menos que se indique otra cosa.

[00221] "Carbociclilalquilo" se refiere a un radical de la formula $-R^c$-carbociclilo donde R^c es una cadena alquileno como se definió más arriba. La cadena alquileno y el radical carbociclilo es opcionalmente sustituido como se definió más arriba.

[00222] "Halo" o "Halógeno" se refiere a sustituyentes bromo, cloro, flúor o yodo.

[00223] "Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo como se definió más arriba, que está sustituido con uno o más radicales flúor, como se definió más arriba, por ejemplo trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometilo-2-fluoroetilo y similares. La parte alquilo del radical fluoroalquilo esta opcionalmente sustituida como

87

se definió más arriba para un grupo alquilo.

[00224] "Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroatomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se establezca otra cosa específicamente en la especificación, el radical heterociclilo es un sistema de anillo monicíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, e incluyen sistemas de anillos fusionados o puenteados. Los heteroátomos en el radical heterociclilo están opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcinalmente cuaternizados. El radical heterociclilo está parcial o totalmente saturado. El heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo del anillo (s). ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tinil[1,3]ditianilo,decahedroxiisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindoilo, 2-oxopiperanizilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperridonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinoclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfilinilo. A menos que se establezca otra cosa específicamente en la especificación, el término "heterociclilo" supone la inclusión de radicales heterociclilo, como se define más arriba que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-SR^a$, $-Rb-OC(O)-R^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-Rb-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aril, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno recta o ramificada, y R^c es una cadena alquileno o alquenileno recta o ramificada, donde cada uno de los anteriores sustituyentes están sustituidos a menos que se indique otra cosa.

[00225] "N-heterociclilo" o "N-heterociclilo unido" se refiere a un radical heterociclilo como se define más arriba que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical N-heterociclilo es opcionalmente sustituido como se describió más arriba para radicales heterociclilos. Ejemplos de

tales radicales N-heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, e imidazolidinilo.

[00226] "*C*-heterociclilo" o "C-attached heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo como se definió más arriba que contenía al menos un heteroátomo y donde el punto de unión del heterociclilo radical al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el heterociclilo radical. Un radical *C*-heterociclilo es opcionalmente sustituido como se describe más arriba para los radicales heterociclilo. Ejemplos de tales radicales *C*-heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, 2-morfolinilo, 2- o 3- o 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, 2- o 3-pirrolidinilo, y similares.

[00227] "Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$-heterociclilo donde R^c es una cadena alquileno como se definió más arriba. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente enlazado al alquilo radical en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileno del radical heterociclilalquilo es opcionalmente sustituida como se definió más arriba para una cadena alquileno. El heterociclilo parte del heterociclilalquilo radical es opcionalmente sustituido como se definió más arriba para un grupo heterociclilo.

[00228] "Heteroarilo" se refiere a un radical que se deriva de radical de anillo aromático de 3 a 18 miembros que comprende de dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Tal como se usa aquí, el radical heteroarilo es sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillo es completamente insaturado, *i.e.*, contiene un sistema de electrones (4n+2) π deslocalizados de acuerdo con la teoría deHückel. Heteroarilo incluye sistemas de anillos fusionados o puenteados. El heteroátomo(s) en el heteroarilo radical está opcionalmente oxidado. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo(s). Ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzo[d]thiazolilo, benzothiadiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenil), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrociclooctа[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrociclooctа[d]piridazinilo,

5,6,7,8,9,10-hexahidrociclooctа[d]piridinilo,isothiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1*H*-pirrolilo, fenazinilo, fenothiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, *pirazolo*[3,4-d]*pirimidinilo*, *piridinilo*, *pirido*[3,2-d]*pirimidinilo*, *pirido*[3,4-d]*pirimidinilo*, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, thiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]pridinilo, y tiofenilo (*i.e.* tienilo). A menos que se establezca otra cosa específicamente en la especificación, es término "heteroarilo" prevé incluir radicales heteroarilo como se definió más arriba los cuales están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-SR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclylalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno recta o ramificada, y R^c es una cadena alquileno o alquenileno recta o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido a menos que se indique otra cosa.

[00229] "N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió más arriba que contiene por lo menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo está sustituido opcionalmente como se describió más arriba para radicales heteroarilo.

[00230] "C-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió más arriba y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describió más arriba para los radicales heteroarilo.

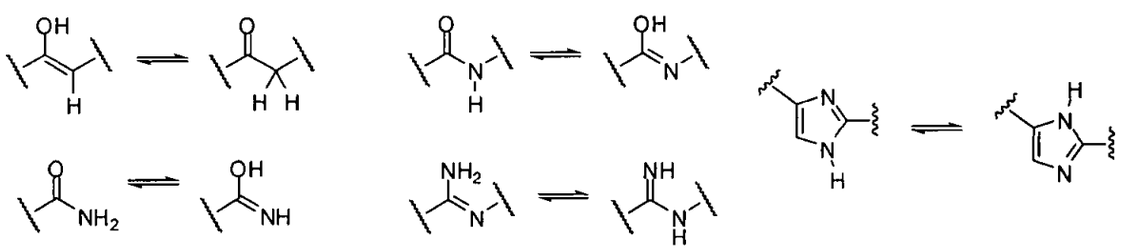
90

[00231] "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la formula $-R^c$-heteroarilo, donde R^c es una cadena alquileno como se definió más arriba. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo del átomo de nitrógeno. La cadena alquileno del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió más arriba para una cadena alquileno. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustiuida como de definió más arriba para un grupo heteroarilo.

[00232] Los compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden así dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. Cuando los compuestos aquí descritos contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de simetría geométrica, y a menos que se especifíque otra cosa, se entiende que los compuestos incluyen ambos isoméros geométricos E y Z (por ejemplo, cis o trans). De la misma forma, todos los isoméros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas también se entiende que están incluidas..

[00233] Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido de los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, las cuales no son intercambiables. Por lo tanto se contempla que diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos y que incluyen "enantioméros", que se refieren a dos estereoisómeros que cuyas moléculas no son imágenes especulares superinponibles una de otra.

[00234] Un "tautómero" se refiere a un protón desplazado de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados aquí pueden existir como tautómeros. Los tautómeros son compuestos que son intercomvertibles por migración de un átomo de hidrógeno, acompañada por una conmutación de un enlace sencillo y un enlace doble adyacente. En soluciones donde es posible la tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La proporción exacta de los tautómeros depende de diversos factores, incluyendo la temperatura, solvente y pH. Algunos ejemplos de pares tautoméricos incluyen:



[00235] "Opcional" u "opcionalmente" significa que un evento o circunstancia subsecuentemente descritos pueden o pueden no ocurrir y que la descripción incluye instancias cuando el evento o circunstancia ocurre e instancias en las cuales no. Por

ejemplo, "arilos opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede o puede no ser sustituido y que la descripción incluye ambos radicales arilo sustituidos y radicales arilo que no tienen sustitución.

[00236] "Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto sales de adición ácida como de adición básica. Una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos derivados de amina unidos con alquinil fenilo descritos aquí se entiende que abarca cualquiera y todas las formas de sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos aquí son sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables y sales de adición básica farmacéuticamente aceptables.

[00237] " Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables" se refieren a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de las bases libres, que no son bilógicamente o de otra forma indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosfórico y similares. También se incluyen sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoícos fenil sustituidos, ácidos hidroxialcanoícos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, y ácidos sulfónicos alifaticos y aromáticos, etc, e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicolíco, ácido piruvico, ácido oxálico, ácido maleíco, ácido malonico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tártarico, ácido cítrico, ácido benzoíco, ácido cinámico,. ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Ejemplos de sales incluyen sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoato, ftalatos, bencenosulfanatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos. (véase por ejemplo, Berge S.M. et al, "Pharmaceutical Salts, "*Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997), que se incorporan aquí como referencias en su totalidad). La sales de adición ácida de los compuestos básicos pueden prepararse poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con los métodos y técnicas con las cuales un técnico experimentado está familiarizado.

[00238] "Sales de adición básica farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad y propiedades biológicas de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Estas sales son preparadas por

92

adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables pueden ser formadas con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Sales derivadas de bases inorgánicas incluyen pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietalonamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, N-metileglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Véasr Berge et al, *supra*.

[00239] "Compuesto no retinoide" se refiere a cualquier compuesto que no es un retinoide. Un retinoide es un compuesto que tiene un esqueleto diterpeno que posee un anillo trimetilcicloehexenilo y una cadena polieno que termina en un grupo polar final. Ejemplos de retinoides incluyen retinaldehído y derivados imina/hidrazida/oxima, retinol y cualquier éster derivado, retinil amina y cualquier amida derivada, ácido retinoico y cualquier éster o amida derivado. Un compuesto no retinoide puede comprender aunque no requiere un grupo cíclico interno (por ejemplo grupo aromático). Un compuesto no retinoide puede contener aunque no requiere un grupo amina enlazado a alquinil fenilo.

[00240] Tal como se usa aquí "tratamiento", o "tratar" o "paliar" o "mejorar" se utilizan aquí de manera intercambiable. Estos términos se refieren a un intento para obtener resultados benéficos o deseados incluyendo pero no limitándose a beneficios terapéuticos y/o a un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la radicación o mejora del desorden subyacente que está siendo tratado. También se obtiene un beneficio terapéutico con la erradicación o mejoramiento de uno o más síntomas fisiológicos asociados con el desorden subyacente de tal manera que se observa una mejora en el paciente, recalcando que el paciente aún puede estar afligido con el desorden subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones pueden ser administradas a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o un paciente que reporta uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque pueda no haberse hecho todavía un diagnóstico de esta enfermedad.

[00241] "Prodroga" pretende indicar un compuesto que puede ser convertido bajo condiciones fisiológicas o por solvolisis en un compuesto bilógicamente activo descrito aquí. Así, el término "prodrogas" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Una prodroga puede ser

83

inactiva cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, por hidrólisis. El compuesto prodroga frecuentemente ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con los tejidos o liberación retardada en un organismo de un mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design, H.,Design of Prodrugs (1985), pp.7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

[00242] Una discusión sobre las prodrogas se proporciona en Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems." A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, las cuales son incorporadas en su totalidad, como referencia.

[00243] El término "prodroga", también pretende incluir cualquier vehículo covalentemente enlazado, que libera el compuesto activo in vivo cuando tal prodroga es administrada a un sujeto mamífero. Las prodrogas de un compuesto activo tal como se describen aquí, pueden ser preparadas modificando grupos funcionales presentes en el compuesto activo de manera tal que las modificaciones se rompen, aún en manipulación en rutina o in vivo, para dar el compuesto activo original. Las prodrogas incluyen compuestos donde un grupo hidroxi, amino o mercapto esta enlazado a cualquier grupo que, cuando la prodroga del compuesto activo es administrada a un sujeto mamífero, se rompe para formar un grupo hidroxi libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Ejemplos de prodrogas incluyen, pero no se limitan, a derivados acetato, formiato o benzoato de un alcohol o derivados de acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amina en el compuesto activo y similares.

III. Preparación de compuestos de derivados fenil alquinilo

[00244] En general, los compuestos utilizados en las reacciones aquí descritas pueden hacerse de acuerdo con la técnica de síntesis orgánica conocidas para los expertos en esta técnica partiendo de sustancias químicas comercialmente disponibles y/o a partir de compuestos descritos en la literatura química. "Sustancias químicas comercialmente disponibles" pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales estándar que incluyen Acros Organics (Pittsburgh PA), Aldrich Chemical (Milwaukee WI, including Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemical Ltd. (Milton Park UK), Avocado Research (Lancashire U.K.). BDH Inc (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh PA), Fisons Chemicals (Leicestershire UK), Frontier Scientific (Logan UT), INC Biomedicals, Inc. (COSTA Mesa CA), Key Organics (Cornwall U.K.), Lancaster Synthesis (Windham NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Comwall U.K.), Parish Chemical Co. (Orem UT), Pfaltz &.Bauer, Inc. (Waterbury CN), Polyorganix (Houston TX), Pierce Chemical Co.(Rockford IL.), Riedel de Haen AG (HANOVER, Germany), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick,

94

NJ), TCI America (Porrland OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockcville MD), and Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond VA).

[00245] Métodos conocidos para las personas de experiencia ordinaria en la técnica pueden ser identificados a través de diversos libros de referencia y bases de datos. Libros de referencia adecuados y tratados que detallan la síntesis de los reactivos útiles en la preparación de los compuestos aquí descritos, o que proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc, New York, S.R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations, "2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H.O. House, "Modem Synthetic Reactions", 2nd Ed., W.A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T.L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Libros de referencia adecuados adicionales y tratados que detallan las síntesis de los reactivos útiles en la preparación de los compuestos descritos aquí, o que proveen referencias a artículos que describen la preparación, incluyen por ejemplo, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. Organic Chemistry, An Intermediate Text" 81996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations; A Guide Funtional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBAN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Funtional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Quin, L.D. et al. "A Guide to Organophosphorus Chemistry" (2000) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-31824-8; Solomons, T. W. G."Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Intermedite Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-x, in 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; and "Chemistry of Funtional Groups" John Wiley & Sons, en 73 volúmenes.

[00246] Reactivos específicos y análogos también pueden identificarse a través de los índices de productos químicos conocidos preparados por the Chemical Abstract Service of the American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de las bases de datos on-line (la American Chemical Society,Washington, D.C., puede ser contactada para más detalles). Los productos químicos que son conocidos pero no están comercialmente

05

disponibles en los catálogos pueden ser preparados por casas dedicadas a la síntesis química a medida, donde muchas de las casas dedicadas al suministro de productos químicos estándar (por ejemplo las que están listadas más arriba) proveen servicios de síntesis a medida. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los compuestos derivados de alquinil fenilo descritos aquí es P. H. Stahl & C.G. Wermuth "handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

[00247] Hablando en general, los compuestos aquí descritos pueden ser preparados de una manera por etapas que involucra una formación de acetileno y una formación de una cadena lateral de un anillo fenilo. Típicamente, la formación de acetileno puede tomar lugar uniendo un precursor de acetileno a un fenilo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, puede construirse primero un intermedio acetileno, el cual forma el precursor hacia la estructura núcleo alquinil fenilo. Una unidad estructural de cadena lateral, que es precursora de la unión (esto es, oxido de propileno o etileno) y la unidad estructural que contiene nitrógeno de los compuestos aquí divulgados, puede entonces unirse al intermedio acetileno.

[00248] En otras realizaciones, los compuestos aquí descritos pueden ser preparados preparando primero un intermedio fenilo que tiene una cadena lateral apropiada, seguido por la formación de un acetileno para proveer la estructura núcleo alquinilo.

[00249] Los siguientes métodos ilustran diversos caminos sintéticos para preparar intermedios de acetileno y las unidades estructurales de cadena lateral. Una persona experimentada en la técnica reconocerá que puede combinarse un método para la formación de acetileno con un método para la formación de una cadena lateral para proveer los compuestos aquí descritos. Por ejemplo, cualquiera de los métodos A-D pueden ser combinados con cualquiera de los métodos E-H, o cualquiera de los métodos I-J. Pueden ser combinados adicionalmente con cualquiera de los métodos K-S para modificar la unión y/o la unidad estructural que contiene el terminal nitrógeno.

1. Formación de Acetileno:

[00250] Los métodos A-D más abajo describen diversas modalidades para la formación de acetileno.

[00251] Más específicamente, el método A ilustra la construcción de un intermedio acetileno (A-3) en una reacción de Sonogashira o Castro-Stephens. Dependiendo de la secuencia de las reacciones, Ar puede ser un compuesto derivado de fenilo que ya está unido a una unidad estructural de cadena lateral, o Ar puede comprender un grupo reactivo (aproximadamente protegido) que puede ser acoplado a una unidad estructural de cadena lateral después de la etapa de formación de acetileno.

[00252] De acuerdo con el método A, un alquino (A-1) puede ser acoplado con un haluro de arilo o con un reactivo equivalente (A-2) para proveer el intermedio acetileno (A-3) en la presencia de catalizador de cobre (I) (Castro-Stephens) o una

96

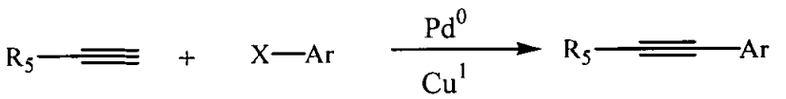
mezcla de catalizadores Pd^0 y Cu^1 (Sonogashira).

[00253] El alquino (A-1) tiene una estructura acetileno terminal que es capaz de acoplarse con A-2. Los alquinos que comprenden diversos grupos R_5 pueden ser preparados de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los haluros orgánicos (por ejemplo, R_5 Br) pueden ser convertidos al correspondiente alquino (A-1) por acoplamiento con un etino. El halobenceno o su reactivo equivalente (A-2) puede ser disponible comercialmente o puede ser preparado por métodos conocidos en la técnica.

[00254] Los catalizadores de paladio adecuados para las reacciones de acoplamiento son conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos de catalizadores de paladio (0) incluyen, por ejemplo, tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) [$Pd(PPh_3)_4$] y tetrakis(tri(o-tolilfosfina)paladio (0), tetrakis(dimetilfenilfosfina)paladio(0), tetrakis(tris-p-metoxifenilfosfina)paladio(0) y similares. Se entiende que una sal de paladio (II) también puede ser utilizada, la cual genera el catalizador de paladio (0) *in situ*. Las sales de paladio (II) adecuadas incluyen, por ejemplo, diacetato de paladio [$Pd(OAc)_2$], diestearato de bis(trifenilfosfina)-paladio y similares.

[00255] Los catalizadores de cobre adecuados para las reacciones de acoplamiento son conocidos por los expertos en la técnica. Típicamente, el catalizador de cobre (I) puede ser el yoduro de cobre (I).

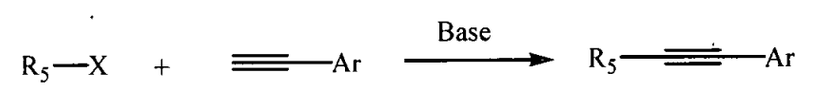
Método A



(A-1) **(A-2)** **(A-3)**

[00256] El método B muestra una construcción alternativa de un intermedio de acetileno (A-3) por acoplamiento de un haluro orgánico (esto es, R_5X) con un fenilo que comprende un acetileno terminal (A-5).

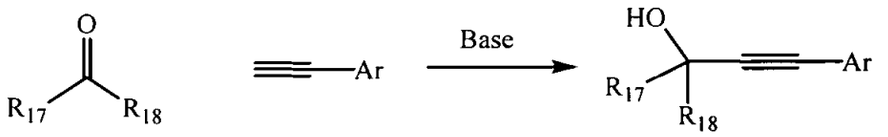
Método B



(A-4) **(A-5)** **(A-3)**

[00257] El método C muestra la construcción de un intermediario de acetileno (A-7) a través de la adición de un acetileno terminal (A-5) a un aldehído o cetona (A-6).

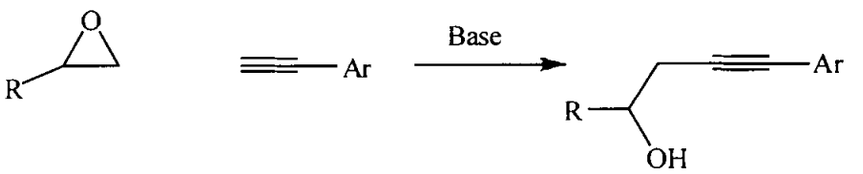
Método C



(A-6) (A-5) (A-7)

[00258] El método D muestra la construcción de un intermedio de acetileno (A-8) a través de la adición de un acetileno terminal (A-5) a un epóxido (A-9).

Método D



(A-9) (A-5) (A-8)

2. Formación y modificación de cadenas laterales

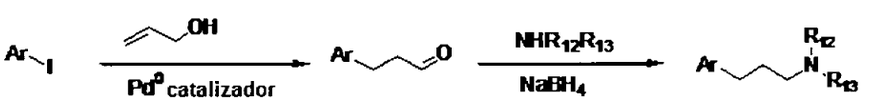
[00259] Los métodos E-S más abajo describen diversas modalidades para la formación y modificaciones de cadenas laterales.

[00260] Hablando en general, un derivado de fenilo adecuadamente sustituido puede ser acoplado a un rango diverso de cadenas laterales, las cuales pueden ser modificadas adicionalmente para proveer los enlaces finales y las estructuras que contienen nitrógeno de los compuestos aquí divulgados.

[00261] Los métodos E-H ilustran los caminos para formar las uniones propileno de los compuestos aquí divulgados.

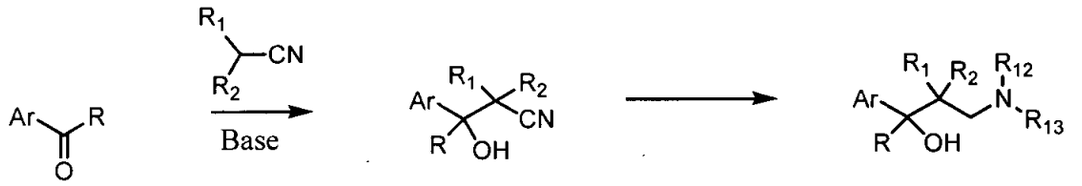
[00262] El método E ilustra un haluro de arilo acoplado con un alcohol alílico en la presencia de un catalizador de paladio (0). El grupo alcohol terminal del alcohol alílico ha sido oxidado simultáneamente para formar un grupo aldehído, el cual puede ser aminado reductivamente de manera adicional para formar una amina ($-NR_{12}R_{13}$).

Método E



[00263] El método F ilustra una condensación aldólica entre un aril aldehído o una aril cetona con un reactivo de nitrilo que comprende por lo menos un hidrógeno α. La condensación intermedia resultante puede ser reducida a una amina ($-NR_{12}R_{13}$).

Método F



R = H, Me, CF_3

[00264] El método G muestra una reacción de acilación para formar una unión con base en cetona (esto es, R_{10} y R_{11} de formula (I) forma un oxo). Una persona experta en la técnica reconocerá que el grupo R´ puede comprender grupos funcionales que pueden ser modificados adicionalmente.

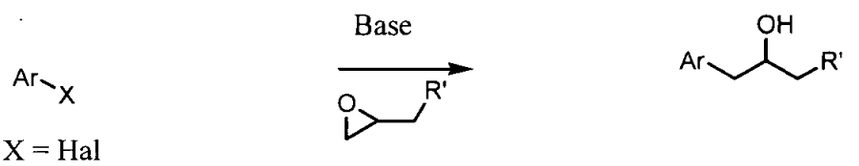
Método G



X = Br, I

[00265] El método H muestra una reacción de apertura del anillo de un reactivo epóxido para formar una unión de cadena lateral propileno sustituida con hidroxi.

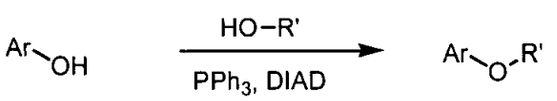
Método H



X = Hal

[00266] El método I ilustra una unión de unidades estructurales de cadena lateral mediante un oxígeno, la cual puede ser un precursor de la unión óxido de etileno. Más específicamente, un precursor de cadena lateral (R´OH) puede ser condensado con un derivado arilo eliminando una molécula de H_2O. R´ puede comprender grupos funcionales que pueden ser modificados adicionalmente para preparar uniones y unidades estructurales que contienen nitrógeno de los compuestos de formula (III) y sus subestructuras, incluyendo las formulas (IIIa) y (IIIb).

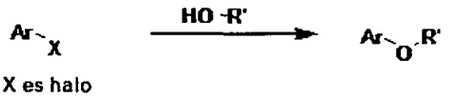
Método I



[00267] El método J muestra una reacción de condensación que proporciona un átomo de unión de oxígeno. Aquí una molécula de HX es eliminada como resultado de la condensación.

Método J

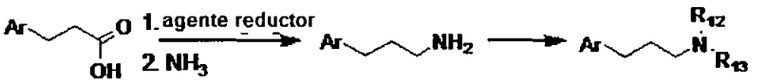
99



[00268] Después de la unión la unidad estructural de la cadena lateral puede ser modificada adicionalmente para proveer la unión final y la unidad estructural que contiene nitrógeno para los compuestos aquí divulgados. Los siguientes métodos ilustran una variedad de caminos sintéticos para manipular o modificar la unidad estructural de la cadena lateral por reducción, oxidación, sustitución nucleofílica o electrofílica, fluoración, acilación y similares. Como resultado, puede sintetizarse un grupo diverso de uniones.

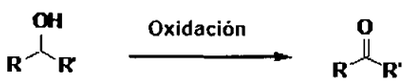
[00269] El método K ilustra un proceso de amidación en el cual el ácido carboxílico se convierte en una amina. Típicamente, el ácido carboxílico (o éster) puede ser reducido a un alcohol primario, el cual puede entonces ser convertido a una amida a través de mesilato, haluro, azida, ftalamida, o la reacción de Mitsunobu y similares. Agentes de reducción adecuados incluyen, por ejemplo, borohidruro de sodio ($NaBH_4$), cianoborohidruro de sodio ($NaBH_3CN$), triacetoxiborohidruro de sodio ($NaBH(OCOH_3)_3$), hidruro de aluminio y litio ($LiAlH_4$) y similares. Como se muestra, la amina resultante puede ser funcionalizada adicionalmente, por métodos conocidos en la técnica.

Método K

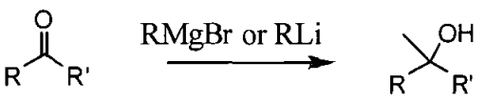


[00270] Pueden llevarse a cabo modificaciones adicionales o alternativas de acuerdo con los métodos ilustrados más abajo.

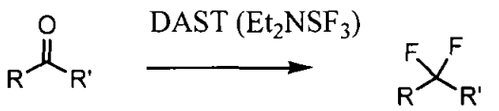
Método L



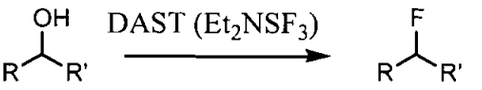
Método M



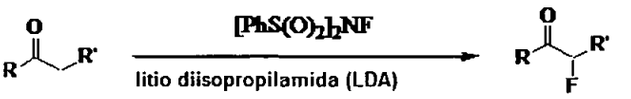
Método N



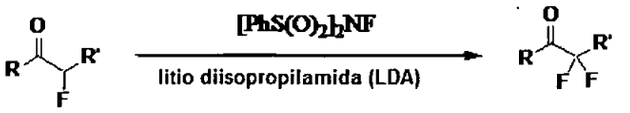
Método O



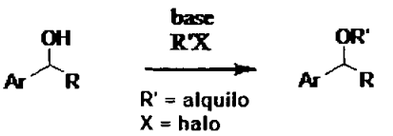
Método P



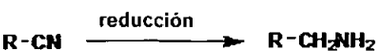
Método Q



Método R

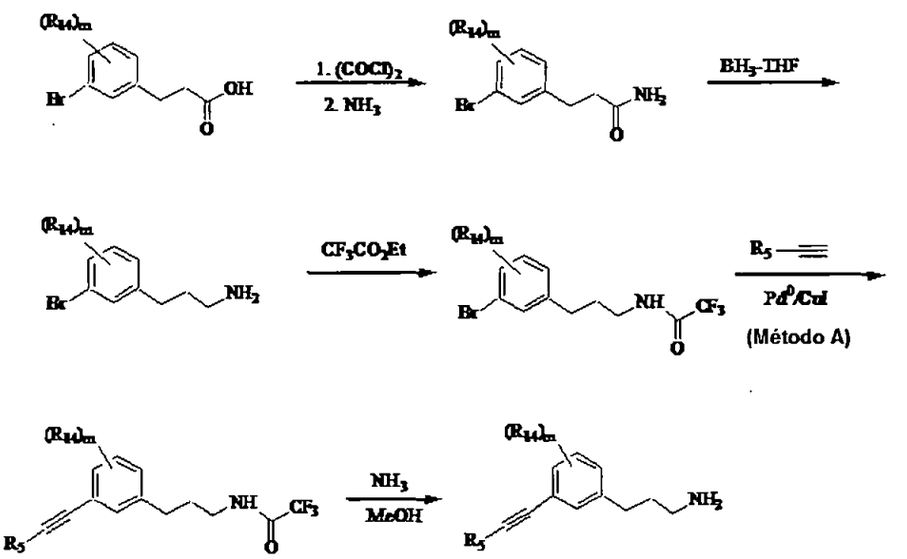


Método S



[00271] El esquema I ilustra una secuencia sintética completa para preparar un compuesto divulgado aquí.

Esquema I

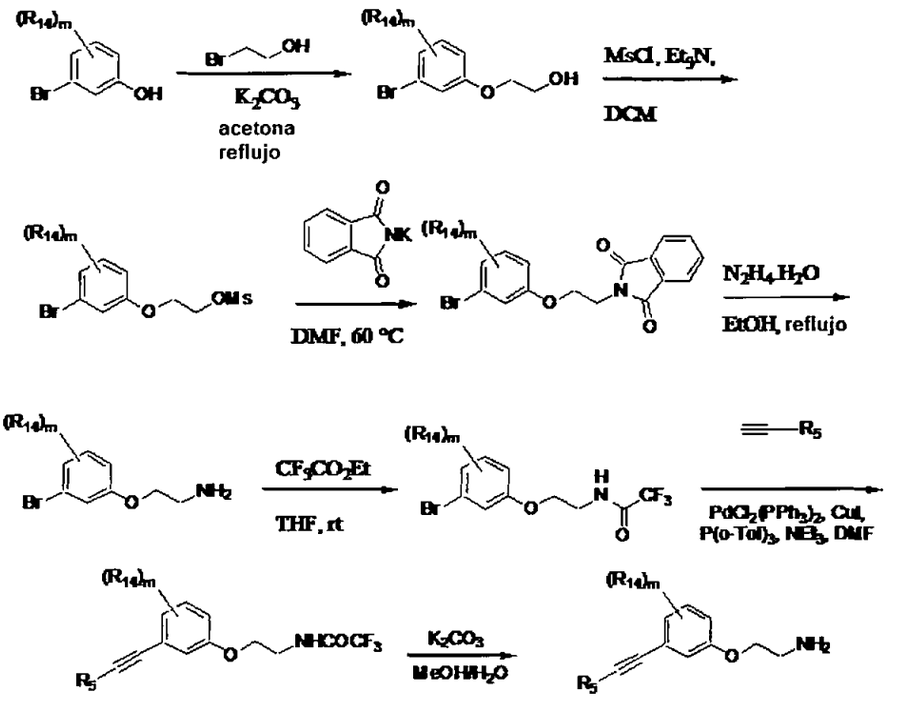


[00272] En el esquema I, la unidad estructural de la cadena lateral se construye primero y se protege la amina. La unidad estructural acetileno se forma a través de acoplamiento con un acetileno terminal de acuerdo con el método A. El producto de

acoplamiento es desprotegido entonces para dar lugar al compuesto derivado de alquinilfenilo final que comprende una unión propileno que termina en una amina primaria. Otras unidades estructurales que contienen nitrógeno (-$NR_{12}R_{13}$) pueden ser derivadas adicionalmente de la amina terminal, de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

[00273] Una persona experimentada en la técnica reconocerá, más sin embargo, que el orden de las reacciones puede variar. Así, en otras realizaciones, la formación del acetileno puede preceder a la unión de la cadena lateral.

[00274] El esquema II ilustra una secuencia sintética completa para preparar un compuesto divulgado aquí.



[00275] Además de los esquemas de reacción y métodos genéricos descritos más arriba, también se proporcionan otros esquemas de reacción a manera de ejemplo para ilustrar los métodos para preparar cualquiera de los compuestos aquí divulgados.

IV. Tratamiento de enfermedades y desórdenes oftálmicos

[00276] Los compuestos derivados de aminas enlazadas con alquinilfenilo tal como se describen aquí en detalle, que incluyen compuestos que tienen la estructura establecida en cualquiera de las formulas (A)-(G) y (I)-(III), y su estructura de los mismos, y compuestos de amina enlazados con alquilfenil específicos descritos aquí pueden ser útiles para el tratamiento de una enfermedad o desorden oftálmico que pueden inhibir una o más etapas en el ciclo visual como por ejemplo, inhibiendo o bloqueando una actividad funcional de un ciclo visual trans-cis isomerasa (incluyendo también un ciclo visual trans-cis isomerasa). Los compuestos aquí descritos pueden

102

inhibir, bloquear, o de alguna manera interferir con la etapa de isomerización en el ciclo visual. En una realización particular, el compuesto inhibe la isomerización de un 11-trans-retinil éster; en ciertas realizaciones, el 11-trans retinil éster es un éster de ácido graso del 11-trans-retinol y el compuesto inhibe la isomerización de un 11-trans-retinol. El compuesto puede enlazarse a, o de alguna manera interactuar, o inhibir la actividad de la isomerasa de al menos un ciclo visual de isómeras, lo cual puede ser referido aquí y en la técnica como una isomerasa retinal o una isomerohidrolasa. El compuesto puede bloquear o inhibir el enlace de un 11-trans-retinil éster como sustrato a una isomerasa. Alternativamente, o además el compuesto puede enlazarse al sitio o región catalítica de la isomerasa, inhibiendo por lo tanto la capacidad de la enzima para catalizar la isomerización de un sustrato 11-trans-retinil éster. Sobre la base de los datos científicos hasta la fecha, una al menos una isomerasa que catalice la isomerización de los ésteres 11-trans-retinil se cree que está localizada en el citoplasma de las células RPE. Como se discute aquí, cada etapa, enzima, sustrato, intermedio y producto del ciclo visual no ha sido dilucidado aún (véase, Moiseyev et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 102:12413-18 (2004); Chen et al., *Invest. Ophthalmol. Vis* Sci. 47:1177-84 (2006); Lamb et al. *supra*).

[00277] Un método para determinar el efecto de un compuesto sobre la actividad de la isomerasa puede ser llevado a cabo in vitro como se describe aquí y en la técnica (Stecher et al., *J. Biol Chem* 274:8577-85 (1999); see also Golczak et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 102: 8162-67 (2005)). Las membranas de microsoma de epitelio de pigmento retinal (RPE) aisladas de un animal (tal como bovino, porcino, humano, por ejemplo) puede servir como fuente de la isoemrasa. La capacidad de los compuestos derivados de amina unidas con alquil fenilo para inhibir la isomerasa también puede determinarse por un ensayo de murina isomerasa in vivo. Una breve exposición del ojo a la luz intensa ("fotoblanqueado" del pigmento visual o simplemente "blanqueado") es conocida por fotoisomerizar casi todo el 11-cis-retinal de la retina. La recuperación del 11-cis-retinal después del blanqueado puede ser utilizado para estimar la utilidad de la isomerasa in vivo (véase, por ejemplo, Maeda et al., *J. Neurochem* 85:944-956 (2003); Van Hooser et al., *J Biol Chem* 277:19173-82, 2002). Un registro electroretinográfico (ERG) puede llevarse a cabo como se describió previamente (Haesleer et al., Nat. Neurosci. 7:1079-87 (2004); Sugitomo et al., J. Toxical. Sci. 22 Suppl 2:315-25 (1997); Keating et al., Documenta Ophtalmologica 100:77-92 (2000). See also Deigner et al., Science, 244:968-971 (1989), Gollapalli et al., Biochim Biophys Acta. 1651:93-101 (2003); Parish, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:14609-13 (1998); Radu, et al., Proc Natl Acad Sci USA 101:5928-33 (2004)). En ciertas realizaciones, los compuestos que son útiles para tratar un sujeto que tiene o que está en riesgo de desarrollar cualquiera de las enfermedades o desordenes oftálmico o retinales aquí descritos tienen niveles IC_{50} (concentración del compuesto en el cual se inhibe la actividad de la isomerasa en un 50%) tal como se mide en los

103

ensayos de isomerasa aquí descritos o se conocen en la técnica es menor de aproximadamente 1 μM. En otras realizaciones, el nivel IC_{50} determinado es menor de aproximadamente 10 nM, en otras realizaciones, el nivel determinado IC_{50} es menos de aproximadamente 50 nM; en ciertas otras realizaciones el nivel IC_{50} determinado es menor de aproximadamente 100Nm; en otras ciertas realizaciones el nivel determinado IC_{50} es menor de aproximadamente 10 μM. En otras realizaciones, el nivel IC_{50} determinado es menor de aproximadamente 50 μM; en otras ciertas realizaciones, el nivel IC_{50} determinado es menor de aproximadamente 100 μM, o aproximadamente 500 μM; en otras realizaciones, el nivel IC_{50} determinado está entre aproximadamente 1 μM y 10 μM; en otras realizaciones, el nivel IC_{50} determinado está entre aproximadamente 1 nM y 10 nM. Cuando se administra en un sujeto, uno o más compuestos de la presente invención exhiben un valor ED_{50} de aproximadamente 5 mg/kg, 5 mg/kg o menos tal como ha sido establecido por la inhibición de una reacción de isomerasa que resulta en la producción de 11-cis-retinol. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención tienen valores de ED_{50} de aproximadamente 1 mg/kg cuando se administra en un sujeto. En otras realizaciones, los compuestos de la presente invención tienen valores ED_{50} de aproximadamente 0.1 mg/kg cuando se administran a un sujeto. Los valores ED_{50} pueden medirse después de aproximadamente 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas o más después de administrar a un sujeto el compuesto o una composición farmacéutica del mismo.

[00278] Los compuestos aquí descritos pueden ser útiles para tratar un sujeto que tenga una enfermedad o desorden oftálmico, particularmente una enfermedad o desorden retinal, tal como degeneración macular relacionada con la edad o distrofia macular de Stargardt. En una realización, los compuestos aquí descritos pueden inhibir (esto es, prevenir, reducir, hacer más lento, abrogar o minimizar) la acumulación de pigmentos de lipofuscina y moléculas relacionadas y/o asociadas con lipofuscina en el ojo. En otras realizaciones, los compuestos pueden inhibir (esto es, predecir, reducir, hacer más lento, abrogar o minimizar) la acumulación de N-retiniliden-N-retinil-etalonamina (A2E) en el ojo. La enfermedad oftálmica puede resultar al menos en parte, a partir de la acumulación de pigmentos de lipofuscina y/o la acumulación de A2E en el ojo. De acuerdo con ello, en ciertas realizaciones se proveen métodos para inhibir o prevenir la acumulación de pigmentos de lipofuscina y/o A2E en el ojo de un sujeto. Estos métodos comprenden la administración al sujeto de una composición que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable o adecuado (esto es, un vehículo farmacéuticamente aceptable o adecuado) y un compuesto derivado de amina enlazada con alquinil fenilo como se describe aquí en detalle, incluyendo un compuesto que tiene la estructura tal como se ha establecido en cualquiera de las formulas (A)-(G) y (I)-(III), y subestructuras de los mismos, y los compuestos de amina enlazada con alquinil fenilo aquí descritos.

[00279] La acumulación de pigmentos de lipofuscina en las células del epitelio del pigmento retinal (RPE) ha estado relacionada con la progresión de las enfermedades retinales que resultan en ceguera, incluyendo la degeneración macular relacionada con la edad (De Laey et al., *Retina* 15:399-406 (1995)). Los gránulos de lipofuscina son cuerpos residuales lisosomales autofluorescentes (también llamados pigmentos de la edad). La principal especie fluorescente de lipofuscina es A2E (un fluoróforo que emite color naranja), el cual es un producto de condensación de la base de Schiff cargada positivamente formado por un 11-trans retinaldehído con fosfatidiletanolamina (proporción 2:1) (véase por ejemplo , Eldred et al., *Nature* 361:724-6 (1993); see also, Sparrow, *Proc. Natl, Acad. Sci.* USA 100:4353-54 (2003)). Una gran parte del pigmento de lipofuscina indigerible se cree que se origina en las células fotoreceptoras; la deposición en las RPE ocurre porque las RPE internalizan los residuos membranosos que son descartados diariamente por las células fotoreceptoras. La formación de este compuesto no se cree que ocurra por catálisis de una enzima, sino más bien que el A2E se forma mediante una reacción de ciclización espontánea. Además, la A2E tiene una estructura de piridinium bisretinoide que una vez formado no puede ser degradado enzimáticamente. La lipofuscina, y así la A2E se acumulan con la edad en el ojo humano se acumulan en una forma juvenil de la degeneración macular llamada enfermedad de Stargardt, y en varias otras distrofias retinales congénitas.

[00280] La A2E puede inducir el daño en la retina a través de diferentes mecanismos. En concentraciones bajas, la A2E inhibe la proteólisis normal en los lisosomas (Holz et al., Invest. Ophthalmol, Vis. Sci. 40:737:43 (1999)). A concentraciones más altas suficientes, la A2E puede actuar como un detergente lisosomotrópico cargado positivamente, que disuelve las membranas celulares, y puede alterar la función lisosomal, liberar las proteínas proapoptópicas de las mitocondrias, y finalmente matar las células RPE (véase por ejemplo, Eldred et al., *supra*; Sparrow et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40:2988-95 (1999); Holz et al., *supra*; Finneman et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:3842-347 (2002); Suter et al., *J. Biol. Chem.* 275:39625-30 (2000)). La A2E es fototóxica inicia la apoptosis azul inducida por la luz en las células RPE (véase, por ejemplo, Sparrow et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 43:1222-27 (2002)). Por exposición a la luz azul, se forman los productos fotooxidativos de la A2E (por ejemplo, epóxidos), que dañan las macromoléculas celulares, incluyendo el ADN (Sparrow et al., *J. Biol. Chem.* 278(20):18207-13 (2003)). La A2E autogenera oxígeno singlete que reacciona con la A2E para generar epóxidos en los dobles enlaces carbono/carbono (Sparrow et al., *supra*). La generación de especies reactivas al oxígeno por fotoexcitación de la A2E produce daños oxidativos a la célula, que se traducen frecuentemente en la muerte de la célula. Un método indirecto para bloquear la formación de la A2E por inhibición de la biosíntesis del precursor directo de la A2E, un 11-trans-retinal, ha sido descrito (véase, Solicitud de la publicación de

patente de los Estados Unidos No. 2003/0032078). Sin embargo, la utilidad del método descrito allí está limitada porque la generación del 11-trans-retinal es un componente importante del ciclo visual. Otras terapias descritas incluyen la neutralización del daño causado por la especie radical oxidativa utilizando imitadores de superóxido-dismutasa (véase, por ejemplo, la publicación de la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 2004/0116403) y la inhibición de la citocromo C oxidasa inducida por A2E en las células retinales con fosfolípidos cargados negativamente (véase por ejemplo, la publicación de la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 2003/0050283).

[00281] Los compuestos derivados de amina enlazada con alquinil fenilo descritos aquí pueden ser útiles para prevenir, reducir, inhibir, o disminuir la acumulación (esto es deposición) de A2E y de otras moléculas relacionadas y/o derivadas de A2E en las RPE. Sin querer limitarnos por la teoría, puesto que el RPE es crítico para el mantenimiento de la integridad de las células fotoreceptoras, prevención, reducción o la inhibición del daño al RPE puede inhibir la degeneración (esto es, potenciar la supervivencia o incrementar o prolongar la viabilidad celular) de las células neuronales de la retina, particularmente las células fotoreceptoras. Los compuestos que se enlazan específicamente con o interactúan con A2E, moléculas relacionadas y/o derivadas de A2E o que afectan la formación o acumulación de A2E también pueden reducir, inhibir, prevenir o hacer descender uno o más de los efectos tóxicos de la A2E o de las moléculas relacionadas y/o derivadas de A2E que resultan en daño, pérdida o neurodegeneración de las células neuronales de la retina (incluyendo una célula fotoreceptora), o de alguna manera hacen disminuir la viabilidad celular neuronal de la retina. Tales efectos tóxicos incluyen la inducción de la apoptosis, autogeneración de oxígeno singlete y la generación de especias reactivas al oxígeno. La autogeneración de oxígeno singlete para formar epóxidos de A2E que inducen las lesiones en el ADN, dañando así el ADN celular e induciendo el daño celular; la disolución de membranas celulares; la alteración de funciones lisosomales; y efectuar la liberación de proteína proapoptotícas de las mitocondrias.

[00282] En otras realizaciones, los compuestos aquí descritos pueden ser usados para tratar otras enfermedades o desórdenes oftálmicos, por ejemplo, glaucoma, distrofia cono-bastoncillo, desprendimiento de retina, retinopatía hemorrágica hipertensiva, retinitis pigmentosa, neuropatía óptica, enfermedad retinal inflamatoria, vitreorretinopatía proliferativa, distrofias retinales genéticas, lesiones traumáticas al nervio óptico (tales como por ejemplo por herida física, exposición excesiva a la luz, o luz láser), neuropatía óptica hereditaria, neuropatía debida a un agente tóxico o causada por reacciones adversas a fármacos o deficiencia de vitaminas, distrofia de fondo de Sorsby, uveítis, un desorden retinal asociado con la enfermedad de Alzheimer, un desorden retinal asociado con esclerosis múltiple, un desorden retinal asociado con una infección viral (citomegalovirus o virus herpes simplex), un

desorden retinal asociado con la enfermedad de Parkinson, un desorden retinal asociado con el SIDA, u otras formas de atrofia o degeneración retinal progresiva. En otra realización especifica, la enfermedad o desorden resulta de una lesión mecánica, química o de una lesión inducida por fármacos, lesión térmica, lesión por radiación, lesión por luz, lesión por láser. Los compuestos objetivos son útiles para tratar tanto la distrofia retinal hereditaria como la no hereditaria. Estos métodos también son útiles para prevenir lesiones oftálmicas provenientes de factores ambientales tales como daño retinal oxidativo inducido por la luz, daño retinal inducido por laser, "lesión por resplandores", o "luz titilante", errores de refracción que incluyen pero que no se limitan a la miopía (véase, por ejemplo, a Quinn GE et al. Nature 1999;399:113-114; Zadnik K et al. Nature 2000;404:143-144; Gwiazda J et al. Nature 2000;404: 144), etc.

[00283] En otra realizaciones, se proveen aquí métodos para inhibir la neovascularización (incluyendo pero no limitándose al glicoma neurovascular) en la retina usando uno cualquiera o más de los compuestos derivados de aminas enlazadas con alquinil fenilo como se describe aquí en detalle, incluyendo un compuesto que contenga la estructura tal como se definen con una cualquiera de las formulas (A)-(G) y (I)-(III), y subestructuras de los mismos, y los compuestos de amina enlazados con alquinil fenilo aquí descritos. En ciertas otras realizaciones, se proporcionan métodos para reducir la hipoxia en la retina utilizando los compuestos aquí descritos. Estos métodos comprenden administrar a un sujeto, que así lo requiere, una composición que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable o adecuado (esto es, un vehículo farmacéuticamente aceptable o adecuado) y un compuesto derivado de amina enlazada con alquinil fenilo como se describe aquí en detalle, que incluye un compuesto que tiene la estructura tal como se definió en cualquiera de las formula (A)-(G) y (I)-(III) y las subestructuras de las mismas, y los compuestos de amina enlazados con alquinil fenilo específicos descritos aquí.

[00284] Solamente a manera de explicación y sin ser limitados por ninguna teoría tal como se discutió en detalle aquí, los fotorreceptores de bastoncillo adaptados a la oscuridad engendran una demanda metabólica muy alta, (esto es, gasto de energía (consumo de ATP) y consumo de oxígeno). La hipoxia resultante puede causar y/o exacerbar la degeneración retinal la cual se exagera probablemente bajo condiciones en las cuales la vasculatura retinal ya está comprometida, incluyendo pero no limitándose a, condiciones tales como retinopatía diabética, edema macular, maculopatía diabética, oclusión de los vasos sanguíneos de la retina (lo cual incluye la oclusión venosa de la retina y la oclusión arterial de la retina) retinopatía de premadurez, lesión retinal relacionada con la reperfusión por isquemia, así como en la forma húmeda de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). Adicionalmente, la degeneración retinal y la hipoxia puede llevar a neovascularización, la cual a su vez puede empeorar el alcance de la degeneración

de la retina. Los compuestos derivados de alquinil fenilo descritos aquí que modulan el ciclo visual pueden ser administrados para prevenir, inhibir y/o retrasar la adaptación a la oscuridad de las células fotorreceptoras de bastoncillo, y pueden por lo tanto reducir la demanda metabólica, reduciendo por lo tanto la hipoxia e inhibiendo la neovascularizació.

[00285] A manera de respaldo, el oxígeno es una molécula crítica para la preservación de la función retinal de los mamíferos, y la hipoxia retinal puede ser un factor en muchas enfermedades y desórdenes retinales que tienen la isquemia como un componente. En la mayoría de los mamíferos (incluidos los humanos) con suministro vascular dual a la retina, la oxigenación de la retina interna es alcanzada a través de la microvasculatura intrarretinal, en la cual es escasa comparada con los coriocapilares que suministran oxígeno a la RPE y a los fotorreceptores. Las diferentes redes de suministro vascular crean una tensión desigual de oxígeno a través del espesor de la retina (Cringle et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 43:1922-27 (2002)). La fluctuación de oxígeno a través de las capas retinales está relacionada tanto con las diferencias en las densidades capilares como la disparidad en el consumo de oxígeno por las diversas neuronas de la retina y los glia.

[00286] La tensión local de oxígeno puede afectar significativamente la retina y su microvasculastura por regulación de una disposición de agentes vasoactivos, que incluyen, por ejemplo, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)(véase por ejemplo, Werdich et al., *Exp. Eye Res.* 79:623 (2004); Arden et al., *Br. J. Ophthalmol.* 89:764 (2005)). Los fotorreceptores de bastoncillo se cree que tienen la rata metabólica más alta de cualquier célula del cuerpo (véase por ejemplo, Arden et al., *supra*). Durante la adaptación a la oscuridad, los fotorreceptores de bastoncillo recuperan sus altos niveles de calcio citoplasmático a través de canales de calcio controlados por cGMP con extrusión concomitante de iones de sodio y agua. El eflujo de sodio desde las células en un proceso dependiente del ATP, tal como el consumo de las neuronas retinales de hasta cinco veces estimadas más de oxígeno bajo condiciones escotópicas (esto es adaptadas a la oscuridad), en comparación con las fotópicas (esto es, adaptadas a la luz). Así, durante la característica adaptación a la oscuridad de los fotorreceptores, la alta demanda metabólica lleva a una significativa reducción local de los niveles de oxígeno en la retina adaptada a la oscuridad (Ahmed et al, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 34:516 (1993)).

[00287] Sin limitarse por ninguna teoría, la hipoxia retinal puede ser incrementada adicionalmente en la retina de sujetos que tienen enfermedades o condiciones tales como oclusión de la vena retinal central en la cual la vasculatura de la retina ya está comprometida. La hipoxia creciente puede incrementar la susceptibilidad a la amenaza a la vista, por neovascularización retinal. La neovascularización es la formación de nuevas redes microvasculares funcionales con perfusión de glóbulos rojos, y es una característica de los desórdenes degenerativos de la retina, que

108

incluye pero no se limita a, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, AMD húmedo y oclusiones de la vena retinal central. La prevención o inhibición de la adaptación oscura de las células fotorreceptoras de bastoncillo, al disminuir por lo tanto el gasto de energía y el consumo de oxígeno (esto es reduciendo la demanda metabólica), puede inhibir o disminuir la degeneración de la retina, y/o puede promover la regeneración de las células de la retina incluyendo las células fotorreceptoras de bastoncillo y las células epiteliales de pigmento de retina (RPE), y puede reducir la hipoxia y puede inhibir la neovascularización.

[00288] Se describen aquí los métodos para inhibir (esto es, reducir, prevenir, hacer más lenta o retardar, en una manera biológica o estadísticamente significativa) la degeneración de las células de la retina (incluyendo las células neuronales de la retina tal como se describen aquí y las células RPE) y/o para reducir (esto es, prevenir o ser más lenta, inhibir, abrogar en una manera biológica o estadísticamente significativa) la isquemia de la retina. Se proveen métodos también para inhibir (esto es, reducir, prevenir, hacer más lenta o retardar, en una manera biológica o estadísticamente significativa) la neovascularización en el ojo, particularmente en la retina. Tales métodos comprenden poner en contacto la retina, y así, poner en contacto las células retinales (incluyendo las células neuronales de la retina y las células fotorreceptoras de bastoncillo, y las células RPE) con al menos uno de los compuestos derivados de amina enlazada con alquinil fenilo descrito aquí que inhiben al menos un ciclo visual trans-cis isomerasa (el cual puede incluir la inhibición de la isomerización de un éster 11- trans-retinil), bajo condiciones y en un tiempo en que pueda prevenir, inhibir, o retardar la adaptación oscura de una célula fotorreceptora de bastoncillo en la retina. Como se describe en mayor detalle aquí, en realizaciones particulares, el compuesto que entra en contacto con la retina interactúa con una enzima isomerasa o con un complejo enzimático en una célula RPE en la retina, e inhibe, bloquea, o de alguna otra manera interfiere con la actividad catalítica de la isomerasa. Así, la isomerización de un éster 11-trans-retinil es inhibida o reducida. En al menos un compuesto derivado enlazado alquinil fenilo (o una composición que comprenda al menos un compuesto) puede ser administrado a un sujeto que ha desarrollado y manifestado una enfermedad o desorden oftálmico o quien esta en riesgo de desarrollar una enfermedad o desorden oftálmico, o a un sujeto que presenta o que esta en riesgo de presentar una condición tal como una neovascularización de la retina o una isquemia retinal.

[00289] A manera de soporte, el ciclo visual (también llamado ciclo retinoide) se refiere a la serie de conversiones mediadas por enzimas y por la luz entre las formas 11-cis-11-trans del retinol/retinal que ocurre en las células epiteliales de pigmento de retina RPE y las fotorreceptoras del ojo. En las células fotorreceptoras de los vertebrados, un fotón causa la isomerización del cromóforo 11-cis-retinilideno a 11-trans-retinilideno acoplado a los receptores de opsina visuales. Esta fotoisomerización

dispara los cambios conformacionales de las opsina, las cuales a su vez, inician la cadena bioquímica de reacciones denominada fototransducción (Filipek et al., *Annu. Rev. Physiol.* 65 851-79 (2003)). Después de la absorción de luz y la fotoisomerización del 11-cis-retinal a 11-trans-retinal, la regeneración del cromóforo visual es una etapa crítica en la restauración de los fotorreceptores a su estado adaptado a oscuro. La regeneración del pigmento visual requiere que el cromofóro sea convertido de nuevo en la configuración 11-cis (revisado en McBee et al., *Prog. Retin. Eye Res.* 20:469-52 (2001)). El cromóforo es liberado de la opsina y reducido en el fotorreceptor por retinol deshidrogenasa; 11-trans-retinol es atrapado en el epitelio de pigmento de retina adyacente (RPE) en la forma de ésteres insolubles de ácidos grasos en estructuras subcelulares conocidas como retinosoma (Imanishi et al., *J. Cell Biol.* 164:373-78 (2004)).

[00290] Durante el ciclo visual en las células receptoras de bastoncillo, el cromóforo 11-cis retinal dentro de la molécula de pigmento visual, que es llamada rodopsina, absorbe un fotón de luz y es isomerizado a la configuración 11-trans, activando por lo tanto la cascada de fototransducción. La rodopsina es un receptor acoplado a una proteína G (GPCR) que consiste de siete hélices de barrido de membrana que están interconectadas por circuitos extracelulares y citoplasmáticos. Cuando la forma 11-trans del retinoide está aún enlazada de manera covalente a la molécula de pigmento, el pigmento se denomina como metarhodopsina, la cual existe en diferentes formas (metarhodopsina I y metarhodopsina II). El 11-trans retinoide es entonces hidrolizado y el pigmento visual está en la forma de la apoproteina, opsina, la cual es también denominada apo-rodopsina en la técnica y aquí. Este retinoide 11-trnas es transportado o conducido fuera de la célula fotorreceptora y a través del espacio extracelular a las células RPE, donde el retinoide es convertido en el isómero 11-cis. El movimiento de los retinoides entre las RPE y las células fotorreceptoras se cree que es logrado por diferentes polipéptidos chaperona en cada uno de los tipos de célula. Véase Lamb et al. , *Progress in Retinal and Eye Research* 23:307-80 (2004).

[00291] En condiciones de luz, la rodopsina continuamente hace una transición a través de las tres formas, rodopsina, metarodopsina y apo-rodopsina. Cuando la mayor parte del pigmento visual está en la forma rodopsina (esto es, enlazado con el 11-cis retinal), la célula fotorreceptora de bastoncillo esta en u estado "adaptado oscuro". Cuando el pigmento visual esta predominantemente en la forma metarrodopsina (esto es, enlazado con 11-trans-retinal), el estado de la célula fotorreceptora se denomina como "adaptado a luz" y cuando el pigmento visual es apo-rodopsina (u opsina) y no tiene más cromóforo enlazado el estado de la célula fotorreceptora se denomina como "decaído en rodopsina". Cada uno de los tres estados de la célula fotorreceptora tiene diferentes requerimientos de energía, y diferentes niveles de ATP y oxígeno son consumidos. En el estado adaptado oscuro,

la rodopsina no tiene efecto regulador sobre los canales catiónicos, los cuales están abiertos, traduciéndose en un influjo de cationes (Na^+ / K^+ y Ca^{2+}). Para mantener el nivel apropiado de estos cationes en la célula durante el estado oscuro, las células fotorreceptoras transportan activamente los cationes fuera de la célula a través de bombas dependientes de ATP. Así el mantenimiento de esta "corriente oscura" requiere una gran cantidad de energía traduciéndose en una demanda metabólica alta. En el estado adaptado a luz, la metarhodopsina dispara un proceso de cascada enzimático que se traduce en la hidrólisis de GMP, la cual a su vez, cierra los canales específicos para los cationes en la membrana de las células fotorreceptoras. En el estado decaído de rodopsina, el cromóforo es hidrolizado desde metarhodopsina para formar la apoproteína, opsina (apo-rodopsina), la cual parcialmente regula los canales catiónicos de tal manera que las células fotorreceptoras de bastoncillo exhiben una corriente atenuada en comparación con el fotorreceptor en el estado adaptado oscuro, resultando en una demanda metabólica moderada.

[00292] Bajo condiciones de luz normal, la incidencia de los fotorreceptores de bastoncillo en el estado adaptado oscuro es pequeña, en general, 2% o menos, y las células están primariamente en los estados adaptados a luz o decaídos de rodopsina, lo cual en general resulta en una demanda metabólica relativamente baja en comparación con las células en el estado adaptado oscuro. Durante la noche, la incidencia relativa del estado de las fotorreceptora adaptada a oscuro se incrementa profundamente, debido a la ausencia de adaptación a la luz, y a la operación continua del ciclo visual "oscuro" de las células RPE, lo cual llena de nuevo las células fotorreceptoras de bastoncillo con 11-cis-retinal. Este desplazamiento a la adaptación oscura de las células fotorreceptoras de bastoncillo produce un incremento en la demanda metabólica, esto es, un consumo incrementado de ATP y oxígeno, llevando finalmente a la hipoxia retinal y a la subsecuente iniciación de la angiogénesis. La mayoría de las agresiones isquémicas a la retina ocurren por lo tanto en la oscuridad, por ejemplo, en la noche durante el sueño.

[00293] Sin estar limitados por ninguna teoría, la intervención terapéutica durante el ciclo visual "oscuro" puede prevenir la hipoxia retinal y la neovascularización que son causadas por la alta actividad metabólica en las células fotorreceptoras de bastoncillo adaptadas a la oscuridad. Solamente a manera de ejemplo, al alterar el ciclo visual "oscuro" administrando cualquiera de los compuestos aquí descritos, los cuales son inhibidores de la isomerasa, rodopsina (esto es, 11-cis retinal enlazadas) puede reducirse o disminuirse, previniendo o inhibiendo la adaptación a la oscuridad de los fotorreceptores de bastoncillo. Esto a su vez reduce la demanda metabólica de la retina, atenuando el riesgo nocturno de isquemia retinal y la neovascularización, y por lo tanto inhibiendo o haciendo más lenta la degeneración de la retina.

[00294] En una realización, por lo menos uno de los compuestos aquí descritos (esto es, un compuesto derivado de amina enlazado con alquinil fenilo como se describe en

detalle aquí, que incluye un compuesto que tiene la estructura como se establece en cualquiera de las fórmulas (A)-(G) y(I)-(III), y las subestructuras de los mismos, y los compuestos de amina enlazados con alquinil fenilo específico descritos aquí) que, por ejemplo, bloquea, reduce, inhibe o de alguna manera atenúa la actividad catalítica de una isomerasa de ciclo visual en una manera estadística o biológicamente significativa, puede prevenir, inhibir o retardar la adaptación oscura de una célula fotorreceptora de bastoncillo, inhibiendo por lo tanto (esto es reduciendo, abrogando, previniendo, haciendo más lenta la progresión de, o disminuyendo en una manera estadística o biológicamente significativas) la degeneración de las células de la retina (o potenciando la supervivencia de las células de la retina) de la retina de un ojo. En otra realización, los compuestos derivados de amina enlazados con alquinil fenilo pueden prevenir o inhibir la adaptación oscura de una célula fotorreceptora de bastoncillo, reduciendo por lo tanto la isquemia (esto es, disminuyendo, previniendo, inhibiendo, haciendo más lenta la progresión de la isquemia en una manera estadística o biológicamente significativa). En aún otra realización, cualquiera de los compuestos derivados de amina enlazados con alquinilo fenilo descritos aquí pueden prevenir la adaptación oscura de una célula fotorreceptora de bastoncillo, inhibiendo por lo tanto la neovascularización en la retina de un ojo. De acuerdo con lo anterior, se proveen aquí métodos para inhibir la degeneración celular de la retina, para inhibir la neovascularización de la retina de un ojo de un sujeto, y para reducir la isquemia en un ojo de un sujeto donde los métodos comprenden la administración de al menos un compuesto derivado de amina enlazado con alquinil fenilo descrito aquí y, bajo condiciones y durante un tiempo suficiente para prevenir, inhibir, o retardar la adaptación oscura de una célula fotorreceptora de bastoncillo. Estos métodos y composiciones son por la tanto útiles para tratar una enfermedad o desorden oftálmico que incluye, pero no se limita, a retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de vasos sanguíneos retinales, retinopatía de premadurez, o lesiones de retina relacionadas con la reperfusión por isquemia.

[00295] Los compuestos derivados de amina enlazados con alquinil fenilo descritos aquí (esto es, un compuesto derivado de amina enlazado con alquinil fenilo como se describe en detalle aquí, incluyendo un compuesto que tiene la estructura como se define en una cualquiera de las fórmulas (A)-(G) y (I)-(III), y subestructuras de los mismos, y los compuestos de amina específicos enlazados con alquinil fenilo descritos aquí) puede prevenir (esto es, retrasar, hacer más lento, inhibir o disminuir) la recuperación del cromóforo pigmento visual, que puede prevenir o inhibir o retardar la formación de retinales y puede incrementar el nivel de ésteres de retinilo, los cuales perturban el ciclo visual, inhibiendo la regeneración de rodopsina, y los cuales previenen, hacen más lento, retrasan o inhiben la adaptación oscura de una célula fotorreceptora de bastoncillo. En ciertas realizaciones, cuando la adaptación oscura de las células fotorreceptoras de bastoncillo se previenen en presencia del

112

compuesto, la adaptación oscura se previene sustancialmente, y el número o porcentaje de células fotorreceptoras de bastoncillo que disminuyen en rodopsina o se adaptan a la luz se incrementa en comparación con el número o porcentaje de células que son disminuidas en rodopsina o que se adaptan a la luz en la ausencia del agente. Así, en ciertas realizaciones cuando la adaptación oscura de las células fotorreceptoras de bastoncillo es prevenida (esto es, prevenidas sustancialmente), solo al menos 2% de las células fotorreceptoras de bastoncillo son adaptadas a la oscuridad, similar al porcentaje o número de células que están en el estado adaptado a la oscuridad durante condiciones normales de luz. En otras ciertas realizaciones, al menos 5-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60% o 60-70% de las células fotorreceptoras de bastoncillo son adaptadas a la oscuridad después de la administración de un agente. En otras realizaciones, el compuesto actúa para retardar la adaptación oscura, y en la presencia del compuesto la adaptación oscura de las células fotorreceptoras de bastoncillo puede ser retrasada 30 minutos, una hora, dos horas, tres horas o cuatro horas en comparación con la adaptación oscura de las fotorreceptoras de bastoncillo en la ausencia del compuesto. En contraste, cuando se administra un compuesto derivado de amina enlazado con alquinil fenilo de manera tal que el compuesto inhibe efectivamente en la isomerización del sustrato durante las condiciones adaptadas a luz, el compuesto es administrado de manera tal que minimiza el porcentaje de células fotorreceptoras de bastoncillo que son adaptadas a oscuro, por ejemplo, solo 2%, 5%, 10%, 20% o 25% de las fotorreceptoras de bastoncillo son adaptadas a oscuro (véase por ejemplo, la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos 2006/0069078; solicitud de patente No. PCT/US2007/002330).

[00296] En la retina en la presencia de al menos un compuesto derivado de amina en enlazado con alquinil fenilo, la regeneración de la rodopsina en una célula fotorreceptora de bastoncillo puede ser inhibida o puede reducirse la rata de regeneración (esto es, inhibida, reducida o disminuida de una manera estadística o biológicamente significativa), al menos en parte, previniendo la formación de retinales, reduciendo el nivel de retinales y/o incrementado el nivel de retinil ésteres. Para determinar el nivel de regeneración de rodopsina en una célula fotorreceptora de bastoncillo, el nivel de regeneración de rodopsina (que puede ser llamado un primer nivel) puede determinarse antes de permitir el contacto entre el compuesto y la retina (esto es, antes de la administración del agente). Después de un tiempo suficiente para que el compuesto y la retina y las células de la retina interactúen (esto es después de la administración del compuesto), el nivel de regeneración de la rodopsina (que puede ser llamado un segundo nivel) puede determinarse. Un descenso en el segundo nivel en comparación con el primer nivel indica que el compuesto inhibe la regeneración de la rodopsina. El nivel de generación de rodopsina puede ser determinado después de cada dosis, o después de cualquier

113

número de dosis, y subsecuentemente a través del régimen terapéutico para caracterizar el efecto del agente sobre la regeneración de la rodopsina.

[00297] En ciertas realizaciones, el sujeto que requiere los tratamientos descritos aquí, puede tener una enfermedad o desorden que resulta en o produce disminución de la capacidad de los fotorreceptores de bastoncillo para regenerar la rodopsina en la retina. A manera de ejemplo, la inhibición de la regeneración de rodopsina (o reducción en la rata de regeneración de rodopsina puede ser sintomática en pacientes con diabetes. Además para determinar el nivel de regeneración de rodopsina en el sujeto que tiene diabetes antes y después de la administración de un compuesto derivado de amina enlazado con alquinil fenilo descrito aquí, el efecto del compuesto también puede ser caracterizado comparando la inhibición de la regeneración de rodopsina en un primer sujeto (o un primer grupo o pluralidad de sujetos) a quien se administra el compuesto, frente a un segundo sujeto (o segundo grupo o pluralidad de sujetos), que tiene diabetes pero que no ha recibido el agente.

[00298] En otra realización, se provee un método para prevenir o inhibir la adaptación oscura de una célula fotorreceptora de bastoncillo (o una pluralidad de células fotorreceptoras de bastoncillo) en una retina que comprende poner en contacto la retina y al menos uno de los compuestos derivados de amina enlazados con alquinil fenilo descritos aquí (esto es, un compuesto como los descritos aquí en detalle que incluye un compuesto que tiene la estructura tal como se definió en cualquiera de las fórmulas (A)-(G) y (I)-(III), y subestructuras de los mismos y los compuestos de amina enlazados con alquinil fenilo específicos descritos aquí) bajo condiciones y en un tiempo suficiente para permitir la interacción entre el agente y una isomerasa presente en la célula retinal (tal como una célula RPE). Un primer nivel de 11-cis-retinal en una célula fotorreceptora de bastoncillo en la presencia del compuesto puede determinarse y compararse con un segundo nivel de 11-cis-retinal en una célula fotorreceptora de bastoncillo en la ausencia del compuesto. La prevención o inhibición de la adaptación oscura de la célula fotorreceptora de bastoncillo está indicada cuando el primer nivel de 11-cis retinal es menor que el segundo nivel de 11-cis retinal.

[00299] La inhibición de la regeneración de rodopsina también puede incluir el incremento del nivel de los ésteres 11-cis-retinil presentes en la célula RPE en la presencia del compuesto en comparación con el nivel de los ésteres 11-cis-retinil en la célula RPE en la ausencia del compuesto (esto es, antes de la administración del agente). Una técnica de imágenes de dos fotones puede ser utilizada para observar y analizar las estructuras de los retinosomas en las RPE, estructuras que se cree almacenan los ésteres de retinilo (véase, por ejemplo, Imanishi et al., *J. Cell Biol.* 164:373-83 (2004), Epub 2004 January 26.). Un primer nivel de ésteres de retinilo puede ser determinado antes de la administración del compuesto, y un segundo nivel de ésteres de retinilo puede ser determinado después de la administración de una

IA

primera dosis o cualquier dosis subsecuente, donde un incremento en el segundo nivel en comparación con el primer nivel indica que el compuesto inhibe la regeneración de la rodopsina.

[00300] Los ésteres de retinilo pueden ser analizados por HPLC de gradientes de acuerdo con los métodos practicados en la técnica (véase, por ejemplo Mata et al., Neuron 36:69-80 (2002); Trevino et al. J. Exp. Biol. 208:4151-57 (2005)). Para medir los 11-cis y 11-trans retinales, los retinoides pueden ser extraídos por un método con formaldehido (véase por ejemplo, Suzuki et al., Vis. Res. 28:1061-70 (1988); Okajima and Pepperberg, Exp. Eye Res. 65:331-40 (1997)) o mediante un método por hidroxilamina (véase, por ejemplo, Groenendijk et al., Biochim. Biophys. Acta. 617:430-38 (1980)) siendo analizado antes en HPLC isocrática (véase por ejemplo, Trevino et al, supra). Los retinoides pueden ser monitorizados espectrofotométricamente (véase, por ejemplo, Maeda et al., J. Neurochem. 85:944-956 (2003); Van Hooser et al., J. Biol. Chem. 277:19173-82 (2002)).

[00301] En otra realización de los métodos aquí descritos para tratar una enfermedad o desorden oftálmico, para inhibir la degeneración celular de la retina (o potenciar la supervivencia de las células de la retina, para inhibir la neovascularización, y para reducir la isquemia en la retina, prevenir o inhibir la adaptación oscura de una célula fotorreceptora de bastoncillo en la retina comprende incrementar el nivel de apo-rodopsina (también llamada opsina) en la célula fotorreceptora. El nivel total del pigmento visual se aproxima a la suma de rodopsina y apo-rodopsina y el nivel total permanece constante. Por lo tanto, la prevención, retardo, o inhibición de la adaptación oscura de la célula fotorreceptora de bastoncillo puede alterar la proporción de apo-rodopsina respecto a rodopsina. En realizaciones particulares, la prevención, retardo, o inhibición de la adaptación oscura administrando un compuesto derivado de amina enlazado con alquinil fenilo descrito aquí puede incrementar la proporción del nivel de apo-rodopsina frente al nivel de rodopsina en comparación con la proporción en la ausencia del agente (por ejemplo, antes de la administración del agente). Un incremento en la proporción (esto es, un incremento estadística o bilógicamente significativo) de apo-rodopsina frente a rodopsina indica que el porcentaje o número de células fotorreceptoras de bastoncillo que están disminuidas en rodospsina se ha incrementado y que el porcentaje o número de células fotorreceptoras de bastoncillo que están adaptadas a la oscuridad han disminuido. La proporción de apo-rodopsina a rodopsina puede determinarse a través del transcurso de la terapia para monitorizar el efecto del agente.

[00302] La determinación o caracterización de la capacidad del compuesto para prevenir, retardar o inhibir la adaptación oscura de una célula fotorreceptora de bastoncillo puede determinarse en estudios con modelos animales. El nivel de rodopsina y la proporción de apo-rodopsina frente a rodopsina puede determinarse antes de la administración (lo que puede llamarse un primer nivel o primera

15

proporción, respectivamente) del agente y luego después de la administración de una primera o cualquier subsecuente dosis del agente (lo que puede llamarse un segundo nivel o segunda proporción, respectivamente) para determinar y demostrar que el nivel de apo-rodopsina es mayor que el nivel de apo-rodopsina en la retina de los animales que no recibieron el agente. El nivel de rodopsina en células fotorreceptoras de bastoncillo puede llevarse a cabo de acuerdo con lo métodos practicados en la técnica y provistos aquí (véase, por ejemplo Yan et al. *J. Biol. Chem.* 279:48189–96 (2004)).

[00303] Un sujeto que requiera tratamiento puede ser un humano o puede ser un primate no humano u otro animal (por ejemplo para uso veterinario) que haya desarrollado síntomas de una enfermedad o desorden oftálmico o que este en riesgo de desarrollar una enfermedad o desorden oftálmico. Ejemplos de primates no humanos y otros animales incluyen pero no se limitan a animales de granja, mascotas, y animales de zoológico (por ejemplo, caballos, vacas, búfalos, llamas, cabras, conejos, gatos, perros, chimpancés, orangutanes, gorilas, monos, elefantes, osos, y grandes felinos, etc).

[00304] También se proveen aquí métodos para inhibir (reducir, hacer más lento, prevenir) la degeneración y para potenciar la supervivencia de las células neuronales de la retina (o prolongar la viabilidad celular) que comprende la administración a un sujeto de una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto derivado de amina enlazado con alquinil fenilo descrito aquí en detalle incluyendo un compuesto que tenga cualquiera de las estructuras definidas en las fórmulas (A)-(G) y (I)-(III), subestructura de las mismas, y los compuestos de amina enlazados con alquinil fenilo específicos aquí citados. Las células neuronales retinales incluyen células fotorreceptoras, células bipolares, células horizontales, células ganglion y células amacrina .En otra realización, se proveen métodos para potenciar la supervivencia o inhibir la degeneración de una célula retinal madura tal como una célula RPE o una célula glial de Müller. En otras realizaciones, un método para prevenir o inhibir la regeneración de los fotorreceptores en un ojo de un sujeto se proveen también aquí. Un método que previene o inhibe la degeneración del fotorreceptor puede incluir un método para restaurar la función del fotorreceptor en un ojo de un sujeto. Tales métodos comprenden la administración al sujeto de una composición que comprende un compuesto derivado de amina enlazado con alquinil fenilo tal como se describió aquí y un vehículo farmacéuticamente aceptable (esto es, excipiente o vehículo). Más específicamente, estos métodos comprenden administrar a un sujeto un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto derivado de amina y enlazado con alquinil fenilo tal como se describe aquí, incluyendo un compuesto que tiene cualquiera de las estructuras definidas en las fórmulas (A)-(G) y (I)-(III) o subestructuras de los mismos descritas aquí. Sin querer limitarse por la teoría, los compuestos aquí descritos pueden inhibir una etapa de

isomerización del ciclo retinoide (esto es, el ciclo visual) y/o pueden hacer más lento el flujo de cromóforos en un ciclo retinoide en el ojo.

[00305] La enfermedad oftálmica puede resultar, al menos en parte, a partir de la acumulación de pigmentos lipofuscina y/o de la acumulación de N-retiniliden-N-retinil etanolamina (A2E) en el ojo. De acuerdo con lo anterior, en ciertas realizaciones, se proveen métodos para inhibir o prevenir la acumulación de pigmentos de lipofuscina y/o A2E en el ojo de un sujeto. Estos métodos comprenden administrar al sujeto una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de amina enlazado con alquinil fenilo como se describe aquí en detalle, incluyendo un compuesto que tenga la estructura tal como se estableció en cualquiera de las fórmulas (A)-(G) y (I)-(III) o subestructuras de las mismas.

[00306] Un compuesto de amina enlazado con alquinil fenilo puede ser administrado a un sujeto que tenga un exceso de un retinoide en un ojo (por ejemplo, un exceso de 11-cis-retinol u 11-cis-retinal) un exceso de productos residuales de retinoides o intermedios en el reciclado de 11-trans-retinal o similares. Los métodos aquí descritos y puestos en práctica en la técnica pueden ser utilizados para determinar si el nivel de uno o más retinoides endógenos en un sujeto están alterados (incrementados o disminuidos de una manera estadísticamente significativa o biológicamente significativa) durante o después de la administración de cualquiera de los compuestos aquí descritos. La rodopsina, que está compuesta de la proteína opsina y retinal (una forma de la vitamina A) está localizada en la membrana de la célula fotorreceptora en la retina del ojo y cataliza la única etapa sensible a la luz en la visión. El cromóforo 11-cis-retinal cae en un bolsillo de la proteína y es isomerizado a 11-trans-retinal cuando se absorbe la luz. La isomerización del retinal lleva a un cambio en la forma de la rodopsina, el cual dispara una cascada de reacciones que lleva a un impulso nervioso que es transmitido al cerebro mediante el nervio óptico.

[00307] Los métodos para determinar los niveles de retinoide endógeno en un ojo de vertebrado, y un exceso o deficiencia de tales retinoides, se describen, por ejemplo, en la publicación de la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 2005/0159662 (cuya divulgación se incorpora aquí como referencia en su totalidad). Otros métodos para determinar los niveles endógenos de retinoides en un sujeto, que son útiles para determinar si los niveles de tales retinoides están por encima del rango normal, e incluyen por ejemplo, análisis por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) de retinoides en una muestra biológica de un sujeto. Por ejemplo, pueden determinarse los niveles de retinoides en una muestra biológica que es una muestra de sangre (la cual incluye suero o plasma) de un sujeto. Una muestra biológica también puede incluir fluido vítreo, humor acuoso, fluido intraocular, fluido subretinal o lágrimas.

[00308] Por ejemplo, puede obtenerse una muestra de sangre de un sujeto, y los diferentes compuestos retinoides y niveles de uno o más de los compuestos retinoides en la muestra pueden separarse y analizarse por cromatografía líquida de

alta presión en fase normal (HPLC)(por ejemplo, con un HP1 100 HPLC y una columna Beckman , Ultrasphere-Si, de 4.6 mm x 250 mm utilizando 10% de acetato de etilo / 90% de hexano a una rata de flujo de 1.4 ml/minuto). Los retinoides pueden ser detectados, por ejemplo, mediante detección a 325 nm utilizando un detector de arreglo de diodos y el software HP Chemstation A.03.03. Un exceso de retinoides puede determinarse, por ejemplo, por comparación del perfil de retinoide (esto es, cualitativo, por ejemplo, identidad de compuestos específicos, y cuantitativo, por ejemplo, el nivel de cada compuesto especifico) en la muestra con una muestra de un sujeto normal. Las personas experimentadas en la técnica que están familiarizadas con tales pruebas y técnicas entenderán rápidamente que se incluyan los controles apropiados.

[00309] Tal como se usa aquí, los niveles incrementados o excesivos de retinoides endógenos, tales como 11-cis-retinol u 11-cis-retinal se refieren a niveles de retinoides endógenos más altos que los que se encuentran en un ojo sano de un vertebrado joven de la misma especie. La administración de un compuesto derivado de amina enlazado con alquinil fenilo puede reducir o eliminar el requerimiento de retinoide endógeno. En ciertas realizaciones, el nivel de retinoide endógeno puede ser comparado antes y después de que una o más dosis del compuesto de amina enlazado con alquinil fenilo se administra a un sujeto para determinar el efecto del compuesto sobre el nivel de los retinoides endógenos en el sujeto.

[00310] En otra realización, los métodos aquí descritos para tratar una enfermedad o desorden oftálmico, para inhibir la neovascularización, y para reducir la isquemia en la retina comprenden administrar al menos uno de los compuestos de amina enlazada con alquinil fenilo descritos aquí, efectuando por lo tanto una disminución en la demanda metabólica, lo que incluye efectuar una reducción en el consumo de ATP y en el consumo de oxígeno en las células fotorreceptoras de bastoncillo. Tal como se describió aquí, el consumo de ATP y oxígeno en una célula fotorreceptora de bastoncillo adaptada a la oscuridad es mayor que en una célula fotorreceptora de bastoncillo que está adaptada a la luz o que tiene disminución en rodopsina; así, el uso de los compuestos en los métodos aquí descritos puede reducir el consumo de ATP en las células fotorreceptoras de bastoncillo a las que se previene, inhibe o retarda de la adaptación a la oscuridad en comparación con las células fotorreceptoras que ya están adaptadas a la oscuridad (tales como las células antes de la administración o de entrar en contacto con el compuesto las células que nunca han sido expuestas al compuesto).

[00311] Los métodos aquí descritos que pueden prevenir o inhibir la adaptación oscura de una célula fotorreceptora de bastoncillo pueden reducir por lo tanto la hipoxia (esto es, reducir de una manera estadística o biológicamente significativa) en la retina. Por ejemplo, el nivel de hipoxia (un primer nivel) puede ser determinado antes de la iniciación del régimen de tratamiento, esto es, antes de la primera

18

dosificación del compuesto (o una composición, tal como se describe aquí, que comprende el compuesto). El nivel de hipoxia (un segundo nivel) puede ser determinado después de la primera dosificación, y/o después de cualquier segunda o subsecuente dosificación para monitorizar y caracterizar la hipoxia a través del régimen de tratamiento. Una disminución (reducción) en el segundo (o cualquier subsecuente) nivel de hipoxia en comparación con el nivel de hipoxia antes de la administración inicial indica que el compuesto y el régimen de tratamiento previene la adaptación oscura de las células fotorreceptoras de bastoncillo y puede ser usado para tratar las enfermedades y desórdenes oftálmicos. El consumo de oxígeno, oxigenación de la retina, y/o hipoxia en la retina pueden ser determinados utilizando métodos practicados en la técnica. Por ejemplo, la oxigenación de la retina puede determinarse midiendo la fluorescencia de las flavoproteínas en la retina (véase, por ejemplo la patente de los Estados Unidos No. 4,569,354). Otro método de ejemplo es la oximetría de la retina que mide la saturación de oxígeno en la sangre en los vasos grandes de la retina cerca del disco óptico. Tale métodos pueden ser utilizados para identificar y determinar el grado de hipoxia retinal antes de que los cambios en la arquitectura en los vasos de la retina puedan ser detectados.

[00312] Una muestra biológica puede ser una muestra de sangre (a partir de la cual pueden prepararse suero o plasma), espécimen de biopsia, fluidos corporales (por ejemplo, fluidos vítreos, humor acuoso, fluido intraocular, fluidos subretinales o lágrimas), tejidos explantados, cultivo de órganos o cualquier otro tejido o preparación celular de un sujeto o de una fuente biológica. Una muestra puede referirse adicionalmente a un tejido o preparación celular en la cual la integridad morfológica o el estado físico han sido perturbados, por ejemplo, por disección, disociación, solubilización, fraccionamiento, homogenización, extracción química o bioquímica, pulverización, liofilización, sonicación, o cualquier otro medio para procesar una muestra derivada de un sujeto o de una muestra biológica. El sujeto o fuente biológica puede ser un humano o un animal no humano, un cultivo primario de células (por ejemplo, un cultivo de células de retina), o un cultivo adaptado de línea celular, incluyendo pero no limitándose a, líneas celulares manipuladas genéticamente que puedan contener secuencias de ácidos nucleícos recombinantes integradas cromosómicamente o episomales, líneas celulares inmortalizadas o inmortales, líneas celulares hibridas de células somáticas, líneas celulares diferenciadas o diferenciables, líneas celulares transformadas, y similares. Las células retinales maduras, incluyendo las células neuronales de la retina, células RPE, y células gliales de Müller, pueden estar presentes en o ser aisladas a partir de una muestra biológica tal como se describe aquí. Por ejemplo, la célula retinal madura puede obtenerse a partir de un cultivo de células primario o a largo plazo o puede estar presente en o aislarse a partir de una muestra biológica obtenida de un sujeto (humano o animal no humano).

3. Células retinales

[00313] La retina es una delgada capa de tejido nervioso localizada entre el cuerpo vítreo y el coroide en el ojo. Las partes principales en la retina son la fóvea, la mácula y el disco óptico. La retina es más gruesa cerca de las secciones posteriores y se hace más delgada cerca a la periferia. La mácula está localizada en la retina posterior y contiene la fóvea y la foveola. La foveola contiene el área de máxima densidad de conos, y, así, imparte la agudeza visual más alta en la retina. La foveola está contenida dentro de la fóvea, la cual está contenida dentro de la mácula.

[00314] La porción periférica de la retina incrementa el campo de visión. La retina periférica se extiende anterior al cuerpo ciliar y está dividida en cuatro regiones: la periferia cercana (más posterior), la periferia media, la periferia lejana y la ora serrata (la más anterior). La ora serrata denota la terminación de la retina.

[00315] El término neurona (o célula nerviosa) como se entiende en la técnica usada aquí denota una célula que surge de precursores celulares neuroepiteliales. Las neuronas maduras (esto es, células completamente diferenciadas) despliegan varios marcadores antigénicos específicos. Las neuronas pueden ser clasificadas funcionalmente en tres grupos: (1) neuronas aferentes (o neuronas sensoriales) que transmiten la información hacia el cerebro para la percepción consciente y la coordinación motora; (2) las neuronas motoras que transmiten los comandos los músculos y glándulas; y (3) las interneuronas que son responsables del circuito local; y (4) interneuronas de proyección que intercambian información de una región del cerebro a otra región y por lo tanto tienen axones largos. Las interneuronas procesan la información dentro de subregiones específicas del cerebro y tienen axones relativamente más cortos. Una neurona típicamente tiene cuatro regiones definidas: el cuerpo celular (o soma); un axón, dendritas y terminales presinapticos. Las dendritas sirven como la entrada primaria de la información de otras células neuronales. El axón lleva las señales eléctricas que son iniciadas en el cuerpo celular a otras neuronas o a los órganos ejecutores. En los terminales presinápticos, la neurona transmite información a otra célula (la célula postsináptica), que puede ser otra neurona, una célula muscular, o una célula secretora.

[00316] La retina está compuesta de diversos tipos de células neuronales. Como se describe aquí, los tipos de células neuronales de la retina que pueden ser cultivadas in vitro por este método incluyen células fotorreceptoras, células ganglinales e interneuronas tales como células bipolares, células horizontales y células amacrina. Los fotorreceptores son células neuronales especializadas reactivas a la luz y comprenden dos clases principales, bastoncillos y conos. Las bastoncillos están involucradas en la visión escotópica o visión con luz escasa, mientras que la visión fotópica o con luz brillante se origina en los conos. Muchas enfermedades neurodegenerativas, tales como la AMD, que resultan en ceguera afectan a los fotorreceptores.

171

[00317] Extendiéndose desde sus cuerpos celulares, los fotorreceptores tienen dos regiones morfológicamente distintas, los segmentos interior y exterior. El segmento exterior cae mas allá del cuerpo celular fotorreceptor y contiene discos que convierten la energía de la luz entrante en impulsos eléctricos (fototransducciones). El segmento exterior está conectado al segmento interior a través de un cilio muy pequeño y frágil. El tamaño y forma de los segmentos exteriores varía entre bastoncillos y conos y dependen de la posición dentro de la retina. Véase Hogan, "Retina" *in Histology of the Human Eye: an Atlas and Text Book* (Hogan et al. (eds). WB Saunders; Philadelphia, PA (1971)); *Eye and Orbit*, 8th Ed., Bron et al., (Chapman and Hall, 1997).

[00318] Las células ganglionales son neuronas de salida que transportan información desde las interneuronas retinales (incluyendo las células horizontales, células bipolares, células amacrinas,) al cerebro. Las células bipolares son denominadas de acuerdo con su morfología, y reciben entrada desde los fotorreceptores, conectan con la células amacrinas, y envían hacia afuera radialmente hacia las células ganglionales. Las células amacrinas tienen procesos paralelos al plano de la retina y tienen típicamente una salida inhibidora hacia las células ganglionales. Las células amacrinas son subclasificadas frecuentemente por neurotransmisores o neuromoduladores o péptidos (tal como calretinina o calbindina) e interactúan una con otra, con células bipolares, y con fotorreceptores. Las células bipolares son interneuronas retinales que son denominadas de acuerdo con su morfología; las células bipolares reciben entrada de los fotorreceptores y envían la señal hacia las células ganglionales. Las células horizontales modulan y transforman la información visual de gran número de receptores y tienen integración horizontal (mientras que las células bipolares distribuyen la información radialmente a través de la retina).

[00319] Otras células retinales que pueden estar presentes en los cultivos de células retinales aquí descritas incluyen células gliales, tales como células gliales de Müller y células epiteliales de pigmento de retina (RPE). Las células gliales rodean los cuerpos celulares, nervios y los axones. Las células gliales no transportan impulsos eléctricos pero contribuyen al mantenimiento de la función cerebral normal. Las glías de Müller, como tipo predominante de célula glial dentro de la retina, proporcionan soporte estructural de la retina y están involucradas en el metabolismo de la retina (por ejemplo, contribuyen a la regulación de las concentraciones iónicas, degradaciones de neurotransmisores, y retiran cierto metabolitos (véase, por ejemplo Kljavin et al., *J. Neurosci.* 11:2985 (1991))). Las fibras de Müller (también conocidas como fibras sustentaculares de la retina) son células neurogliales sustentaculares de la retina que corren a través del espesor de la retina desde la membrana limitante interna hasta las bases de las bastoncillos y conos donde forman una fila de complejos de unión.

[00320] Las células epiteliales de pigmento retinal (RPE) forman la capa más externa de la retina, separad de los coroides enriquecidos en vasos sanguíneos por la

membrana de Bruch. Las células RPE son un tipo de célula epitelial fagocitica, con algunas funciones que son similares a los macrófagos, los que yacen inmediatamente por debajo de los fotorreceptores retinales. La superficie dorsal de la célula RPE está cercanamente inclinada hacia los extremos de las bastoncillos, y como los discos están desprendidos del segmento exterior de las bastoncillos están internalizadas y son digeridas por las células RPE. Ocurren procesos similares con el disco de los conos. Las células RPE también producen, almacenan, y transportan una variedad de factores que contribuyen al funcionamiento normal y supervivencia de los fotorreceptores. Otra función de las células RPE es reciclar la vitamina A a medida que se mueve entre los fotorreceptores y el RPE durante la adaptación a la luz y oscuridad en el proceso conocido como el ciclo visual.

[00321] Se describe aquí un sistema de cultivo de células in vitro a largo término a manera de ejemplo que permiten y promueven la supervivencia en cultivo de células retinales maduras, incluyendo neuronas retinales, durante al menos 2-4 semanas, más de 2 meses, o tanto como 6 meses. El sistema de cultivo celular puede ser usado para identificar y caracterizar los compuestos derivados de amina enlazados con alquinil fenilo que son útiles en los métodos aquí descritos para tratar y/o prevenir una enfermedad o desorden oftálmico o para prevenir o inhibir la acumulación en el ojo de lipofuscina (s) y/o A2E. Las células retinales son aisladas a partir de tejido no tumorigénico, no embrionario y no han sido inmortalizadas por ningún método tal como, por ejemplo, transformación o infección con un virus oncogénico. El sistema de cultivo celular comprende todos los tipos de células neuronales retinales principales (fotorreceptores, células bipolares, células horizontales, células amacrinas, y células de ganglio), y también puede incluir otras células retinales maduras tales como células epiteliales de pigmento de retina y células gliales de Müller.

[00322] Por ejemplo, puede obtenerse una muestra de sangre de un sujeto, y pueden separarse diferentes compuestos retinoides y niveles de uno o más de los compuestos retinoides en la muestra mediante cromatografía líquida de alta presión en fase normal (HPLC) (por ejemplo, con un HP1 100 HPLC y una columna Beckman, Ultrasphere-Si, de 4.6 mm x 250 mm usando 10% acetato de etilo/90% de hexano a una rata de flujo de 1.4 ml/minuto). Los retinoides pueden ser detectados mediante, por ejemplo, detección a 325 nm utilizando un detector de arreglo de diodos y un software HP Chemstation A.03.03. Un exceso a un retinoide puede ser determinado, por ejemplo, por comparación del perfil de retinoides (esto es, cualitativo, estos, identidad de compuestos específicos y cuantitativo, esto es, el nivel de cada compuesto especifico) en la muestra con una muestra a partir de un sujeto normal. Las personas experimentadas en la técnica que están familiarizadas con tales pruebas y técnicas entenderán rápidamente que los controles apropiados están incluidos.

[00323] Tal como se usa aquí, los niveles incrementados o excesivos de retinoide

endógeno, tal como 11-cis-retinol u 11-cis-retinal se refieren a niveles de retinoides endógenos más altos que los encontrados en un ojo saludable de un vertebrado joven de la misma especie. La administración de un compuesto derivado de amina enlazado con alquinil fenilo reduce o elimina el requerimiento de retinoide endógeno.

4. Métodos in vivo e in vitro para determinar la efectividad terapéutica de los compuestos

[00324] En una realización, se proveen métodos para usar los compuestos descritos aquí para potenciar o prolongar la supervivencia celular retinal, incluyendo la supervivencia de células neuronales de la retina y la supervivencia de células RPE. También se proporcionan aquí métodos para inhibir o prevenir la degeneración de una célula de la retina, incluyendo una célula neuronal de la retina (por ejemplo, una célula fotorreceptora, una célula amacrina, una célula horizontal, una célula bipolar y una célula ganglión) y otras células de la retina madura tales como células epiteliales de pigmento de retina y células glial de Müller usando los compuestos aquí descritos. Tales métodos comprenden, en ciertas realizaciones, la administración de un compuesto derivado de amina enlazada con alquinil fenilo tal como se describió aquí. Tal compuesto es útil para potenciar la supervivencia de las células de la retina incluyendo la supervivencia de las células fotorreceptoras y las supervivencia de los epitelios de la retina, inhibiendo o haciendo más lenta la degeneración de una célula de la retina, e incrementando así la viabilidad de la célula de la retina, lo cual puede traducirse en hacer más lenta o detener la progresión de una enfermedad o desorden oftálmico o lesión de la retina, que se describen aquí.

[00325] El efecto de un compuesto derivado de amina enlazada con alquinil fenilo sobre la supervivencia de una célula de la retina (y/o la degeneración de la célula de la retina) puede determinarse mediante modelos de cultivos de células, modelos animales, y otros métodos que se describen aquí que son practicados por personas experimentadas en la técnica. A manera de ejemplo, y no de limitación, tales métodos y pruebas incluyen las descritas en Oglivie et al., *Exp. Neurol.* 161:675-856 (2000); patente de los Estados Unidos No. 6,406,840; WO 01/81551; WO 98/12303; solicitud de patente de los Estados Unidos No. 2002/0009713; WO 00/40699; patente de los Estados Unidos No. 6,117,675; patente de los Estados Unidos No. 5,736,516; WO 99/29279; WO 01/83714; WO 01/42784; patente de los Estados Unidos No. 6,183,735; patente de los Estados Unidos No. 6,090,624; WO 01/09327; patente de los Estados Unidos No. 5,641,750; publicación de la solicitud de patente de los Estados Unidos. No. 2004/0147019; y publicación de la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 2005/0059148.

[00326] Los compuestos aquí descritos que pueden ser útiles para tratar una enfermedad o desorden oftálmico (incluyendo una enfermedad o desorden de la retina) pueden inhibir, bloquear, incapacitar o de alguna manera interferir con una o más de las etapas del ciclo visual (también llamado el ciclo retinoide aquí y en la

técnica). Sin querer estar limitados por una teoría particular, un derivado de amina enlazado con alquinil fenilo puede inhibir o bloquear una etapa de isomerización en el ciclo visual, por ejemplo, inhibiendo o bloqueando una actividad funcional de un ciclo visual trans-cis isomerasa. Los compuestos aquí descritos pueden inhibir, directa o indirectamente, la isomerización de un 11-trans-retinol a 11-cis-retinol. Los compuestos pueden enlazarse a, o de alguna manera interactuar con e inhibir la actividad de isomerasa de por lo menos una isomerasa en una célula de la retina. Cualquiera de los compuestos aquí descritos también puede directa o indirectamente inhibir o reducir la actividad de una isomerasa que está involucrada en el ciclo visual. El compuesto puede bloquear o inhibir la capacidad de la isomerasa para enlazarse con uno o más sustratos incluyendo pero no limitándose, todos los sustratos de éster 11-trans-retinil o 11-trans retinol. Alternativamente, o además, el compuesto puede enlazarse al sitio o región catalíticos de la isómeras, inhibiendo por lo tanto la capacidad de la enzima para catalizar la isomerización de al menos un sustrato. Sobre la base de datos científicos hasta la fecha, una al menos isomerasa que cataliza la isomerización de un sustrato durante el ciclo visual se cree que está localizada en el citoplasma de las células RPE. Como se discute aquí, cada etapa, enzima, sustrato, intermedio y producto del ciclo visual no han sido dilucidados. Mientras que un polipéptido llamado RPE65, el cual ha sido encontrado en el citoplasma y en la membrana circundante en las células RPE, se cree hipotéticamente que tiene actividad isomerasa (también ha sido citado en la técnica por tener una actividad de isomerohidrolasa) (véase, por ejemplo, Moiseyev et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:12413-18 (2004); Chen et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47:1177-84 (2006)), otras personas experimentadas en la técnica creen que la RPE65 actua primariamente como una chaperona para todos los ésteres 11-trans-retinilo (véase, por ejemplo, Lambert et al., *supra*).

[00327] Se describen aquí métodos a manera de ejemplo y se ponen en práctica por personas experimentadas en la técnica para determinar el nivel de actividad enzimática de un ciclo visual de isomerasa en la presencia de cualquiera de los compuestos aquí descritos. Un compuesto que hace disminuir la actividad de la isomerasa puede ser útil para tratar una enfermedad o desorden oftálmico. Así, se proporcionan métodos para detectar la inhibición de la actividad de la isomerasa que comprende poner en contacto (esto es, mezclar, combinar, o de alguna manera permitir que el compuesto y la isomerasa interactúen) una muestra biológica que comprende la isomerasa y un compuesto derivado de amina enlazado con alquinil fenilo descrito aquí y luego determinar el nivel de la actividad enzimática de la isomerasa. Una persona que tenga experiencia en la técnica apreciará que como un control, el nivel de actividad de la isomerasa en la usencia de un compuesto o en la presencia de un compuesto conocido por no alterar la actividad enzimática de la isomerasa puede determinarse y compararse con el nivel de actividad en la presencia

del compuesto. Un descenso en el nivel de la actividad de la isomerasa en la presencia del compuesto comparado con el nivel de la actividad de la isomerasa en la ausencia del compuesto indica que el compuesto puede ser útil para tratar una enfermedad o desorden oftálmico, tal como degeneración macular relacionada con la edad o enfermedad de Stargardt. Un descenso en el nivel de la actividad de la isomerasa en la presencia del compuesto en comparación con el nivel de actividad de isomerasa en la ausencia del compuesto indica que el compuesto puede ser útil en los métodos descritos aquí para inhibir o prevenir la adaptación oscura, inhibir la neovascularización y reducir la hipoxia y así ser útil para tratar una enfermedad o desorden oftálmico, por ejemplo, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de los vasos sanguíneos de la retina, retinopatía de premadurez, o lesión de la retina relacionada con la reperfusión por isquemia.

[00328] La capacidad de un compuesto de amina enlazada con alquinil fenilo descrito aquí para inhibir o prevenir la adaptación oscura de una célula fotorreceptora de bastoncillo inhibiendo la regeneración de la rodopsina puede determinarse mediante ensayos in vitro y/o modelos animales in vivo. A manera de ejemplo, la inhibición de la regeneración puede determinarse en un modelo de ratón en el cual se induce químicamente una condición similar a la diabetes o en un modelo de ratón diabético (véase, por ejemplo, Phipps et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47:3187-94 (2006); Ramsey et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47:5116-24 (2006)). El nivel de rodopsina (un primer nivel) puede determinarse (por ejemplo, espectrofotométricamente) en la retina de los animales antes de la administración del agente y compararse con el nivel (un segundo nivel) de rodopsina medida en la retina de animales después de la administración del agente. Un descenso en el segundo nivel de rodopsina comparado con el primer nivel de rodopsina indica que el agente inhibe la generación de rodopsina. Los controles apropiados y los estudios diseñados para determinar si la regeneración de la rodopsina se inhibe de una manera estadísticamente significativa o bilógicamente significativa pueden determinarse rápidamente e implementarse por personas experimentadas en la técnica.

[00329] Los métodos y técnicas para determinar o caracterizar el efecto de cualquiera de los compuestos descritos aquí sobre la adaptación oscura y la regeneración de rodopsina en las células fotorreceptoras de bastoncillo en un mamífero, incluyendo un humano, pueden ejecutarse de acuerdo con los procedimientos descritos aquí y ser puestos en práctica en la técnica. Por ejemplo como la detección de un estimulo visual después de la exposición a la luz (esto es, fotoblanqueado) versus el tiempo en la oscuridad puede determinarse antes de la administración de la primera dosis del compuesto y en un tiempo después de la primera dosis y/o cualquier dosis subsecuente. Un segundo método para determinar la prevención o inhibición de la adaptación oscura por las células fotorreceptoras de bastoncillo incluye la medición de la amplitud de por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres, o más

componentes del electrorretinograma, los cuales incluyen, por ejemplo, la onda a y la onda b. Véase, por ejemplo. Lamb et al., *supra*; Asi et al., *Documenta Ophthalmologica* 79:125-39 (1992).

[00330] La inhibición de la regeneración de la rodopsina por un compuesto de amina enlazado con alquinil fenilo descrita aquí comprende reducir el nivel de cromóforo, 11-cis-retinal, que es producido y está presente en la célula RPE, y consecuentemente reducir el nivel del 11-cis-retinal que está presente en la célula fotorreceptora. Así, el compuesto, cuando se permite estar en contacto con la retina bajo condiciones adecuadas y en un tiempo suficiente para prevenir la adaptación oscura de una célula fotorreceptora de bastoncillo y para inhibir la regeneración de la rodopsina en la célula fotorreceptora de bastoncillo, efectúa una reducción en el nivel de 11-cis-retinal en una célula fotorreceptora de bastoncillo (esto es, una reducción estadísticamente significativa o biológicamente significativa). Esto es, el nivel de 11-cis-retinal en una célula fotorreceptora es mayor antes de la administración del compuesto cuando se compara con el nivel de 11-cis-retinal en la célula fotorreceptora después de la primera y/o cualquier administración subsecuente del compuesto. Un primer nivel de 11-cis-retinal puede determinarse antes de la administración del compuesto, y un segundo nivel de 11-cis-retinal puede determinarse después de la administración de una primera dosis o cualquier dosis subsecuente para monitorizar el efecto del compuesto. Una disminución en el segundo nivel comparado con el primer nivel indica que el compuesto inhibe la regeneración de la rodopsina e inhibe o previene así la adaptación oscura de las células fotorreceptoras de bastoncillo.

[00331] Un método de ejemplo para determinar o caracterizar la capacidad de un compuesto de amina enlazada con alquinil fenilo para reducir la hipoxia de la retina incluye la medición del nivel de oxigenación de la retina, por ejemplo, mediante imagen por resonancia magnética (MRI) para medir los cambios en la presión de oxígeno (véase, por ejemplo, Luan et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47:320-28 (2006)). También hay métodos disponibles y que se practican de rutina en la técnica para determinar o caracterizar la capacidad de los compuestos aquí descritos para inhibir la degeneración de una célula de la retina (véase, por ejemplo Wenzel et al., *Prog. Retin. Eye Res.* 24:275-306 (2005)).

[00332] Los modelos animales pueden ser utilizados para caracterizar e identificar compuestos que pueden ser utilizados para tratar enfermedades y desórdenes retinales. Un modelo animal recientemente descubierto puede ser útil para evaluar los tratamientos para la degeneración macular y ha sido descrito por Ambati et al. (*Nat. Med.* 9:1390-97 (2003); Epub 2003 Oct 19). Este modelo animal es uno de solo unos pocos modelos animales de ejemplo que están actualmente disponibles para evaluar un compuesto o una molécula para su uso en el tratamiento (incluyendo la prevención) de la progresión o desarrollo de una enfermedad o desorden de la retina. Los modelos animales en los cuales el gen ABCR, que codifica un transportador de

cartucho enlazante del ATP localizado en los bordes de los discos de los segmentos exteriores fotorreceptores, puede ser utilizado para evaluar el efecto de un compuesto. Las mutaciones en el gen ABCR asociadas con la enfermedad de Stargardt, y las mutaciones heterocigóticas en ABCR han sido asociadas con el AMD. De acuerdo con lo anterior se han generado animales con pérdida parcial o total de la función ABCR y pueden ser utilizados para caracterizar los compuestos de amina enlazados con alquinil fenilo aquí descritos. (véase, por Mata et al., *Invest. Ophthalmol. Sci.* 42:1685-90 (2001); Weng et al., *Cell* 98:13-23 (1999); Mata et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:7154-49 (2000); US 2003/0032078; U.S. Patent No. 6,713,300). Otros modelos animales incluyen el uso de ratones transgénicos mutantes ELOVL4 para determinar la acumulación de lipofuscina, la electrofisiológica y la degeneración de los fotorreceptores, o la prevención o inhibición de los mismos. (véase, por ejemplo, Karan et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:4164-69 (2005)).

[00333] El efecto de uno cualquiera de los compuestos descritos aquí puede ser determinado en un modelo animal de retinopatía diabética, tal como se describe en Luan et al., o puede ser determinado en un modelo animal normal, en el cual los animales han sido adaptados a luz u oscuridad en presencia y ausencia de uno cualquiera de los compuestos aquí descritos. Otro método de ejemplo para determinar la capacidad del agente para reducir la hipoxia de la retina mide la hipoxia de la retina por deposición de una hidroxisonda (véase, por ejemplo, de Gooyer et al. (*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47:5553-60 (2006)). Tal técnica puede ser ejecutada en un modelo animal que utilice ratones supramenos/Rhosupramenos (véase de Gooyer et al., *supra*) en las cuales al menos un compuesto aquí descrito es administrado al grupo (s) de animales en la presencia y ausencia de al menos un compuesto, o puede ser ejecutado en animales normales tipo silvestre en los cuales al menos un compuesto aquí descrito ha sido administrado al grupo (s) y animales en presencia y ausencia de al menos un compuesto. Otros modelos animales incluyen modelos para determinar la función del fotorreceptor, tales como modelos de ratas que miden los potenciales electrorretinográficos (ERG) (véase, por ejemplo Liu et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47:5447-52 (2006); Akula et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 48:4351-59 (2007); Liu et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47:2639-47 (2006); Dembinska et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 43:2481-90 (2002); Penn et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 35:3429-35 (1994); Hancock et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45:1002-1008 (2004)).

[00334] Un método para determinar el efecto de un compuesto o la actividad de la isomerasa puede llevarse a cabo in vitro como se describe aquí y en la técnica (Stecher et al., *J. Biol. Chem.* 274:8577-85 (1999); véase también Golczak et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:8162-67 (2005)). Las membranas de microsomas de epitelio de pigmento de retina (RPE) aisladas a partir de un animal (tal como un bovino, porcino, humano, por ejemplo) puede servir como fuente de la isomerasa. La

capacidad de los compuestos derivados de amina enlazada con alquinil fenilo para inhibir la isomerasa también puede determinarse mediante una prueba de murina isomerasa in vivo. Una breve exposición del ojo a la luz intensa ("fotoblanqueado" del pigmento visual o simplemente "blanqueado") se sabe que fotoisomeriza casi todo el 11-cis-retinal en la retina. La recuperación de 11-cis-retinal después de blanquear puede utilizarse para estimar la actividad de la isomerasa in vivo (véase, por ejemplo, Maeda et al., *J. Neurochem.* 85:944-956 (2003); Van Hooser et al., *J. Biol. Chem.* 277:19173-82, 2002). El registro electroretinográfico (ERG) puede ejecutarse como se ha descrito previamente (Haeseleer et al., *Nat. Neurosci.* 7:1079-87 (2004); Sugitomo et al., *J. Toxicol. Sci.* 22 Suppl 2:315-25 (1997); Keating et al., *Documenta Ophthalmologica* 100:77-92 (2000)). See also Deigner et al., *Science*, 244: 968-971 (1989); Gollapalli et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1651: 93-101 (2003); Parish, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:14609-13 (1998); Radu et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 5928-33 (2004).

[00335] Los métodos de cultivo celular, tales como el método descrito aquí, también son útiles para determinar el efecto de un compuesto aquí descrito sobre la supervivencia de las células neuronales de la retina. Los modelos de cultivo celular de ejemplo, se describen aquí y son descritos en detalle en la publicación de la solicitud de patente de los Estados Unidos No. US 2005-0059148 y publicación de la solicitud de patente de los Estados Unidos No. US2004-0147019 (que se incorporan aquí como referencia en su totalidad), los cuales son útiles para determinar la capacidad de un compuesto derivado de amina enlazado con alquinil fenilo como se describe aquí para potenciar o prolongar la supervivencia de las células neuronales, particularmente de las células neuronales de la retina, y de las células epiteliales del pigmento de la retina, e inhibir, prevenir, hacer más lento, o retardar la degeneración de un ojo, o la retina o las células de la retina del mismo, o las RPE, y compuestos que son útiles para tratar enfermedades y desórdenes oftálmicos.

[00336] El modelo de cultivo celular comprende un cultivo a largo plazo o extendido de células de retina maduras, incluyendo células neuronales de la retina (por ejemplo, células fotorreceptoras, células amacrina, células ganglion, células horizontales y células bipolares). El sistema de cultivo celular y métodos para producir el sistema de cultivo celular proporciona un cultivo extendido de células fotorreceptoras. El sistema de cultivo celular puede comprender también células epiteliales del pigmento de la retina (RPE) y células gliales de Müller.

[00337] El sistema de cultivo de células retinales también puede comprender un tensor celular. La aplicación o la presencia del tensor afecta las células de la retina madura, incluyendo las células neuronales de la retina, in vitro, de una forma tal que es útil para estudiar la patología de la enfermedad que se observa en una enfermedad o desorden de la retina. El modelo de cultivo celular proporciona un sistema de cultivo celular neuronal in vitro que puede ser útil en la identificación y prueba bilógica de un

compuesto derivado de amina enlazada con alquinil fenilo que es adecuado para el tratamiento de enfermedades o desórdenes neurológicos en general, y para el tratamiento de enfermedades degenerativas del ojo y del cerebro en particular. La capacidad para mantener células primarias, cultivadas in vitro de tejidos de retina madura, incluyendo neuronas de la retina sobre un periodo extendido de tiempo en la presencia de un tensor permite el examen de las interacciones célula a célula, la selección y el análisis de compuestos y materiales neuroactivos, el uso de un sistema de cultivo celular controlado para pruebas in vitro CNS y oftálmicas, y el análisis de los efectos sobre una célula individual a partir de una población de células de retina consistente.

[00338] El sistema de cultivo celular y el modelo de tensión de células de la retina comprende células de retina maduras cultivadas, neuronas de retina, y un tensor de células retinales, el cual puede ser utilizado para seleccionar y caracterizar un compuesto derivado de amina enlazado con alquinil fenilo que sea capaz de inducir o estimular la regeneración del tejido CNS que ha sido dañado por la enfermedad. El sistema de cultivo celular proporciona un cultivo de células de retina maduras que es una mezcla de células neuronales de retina madura y células retinales no neuronales. El sistema de cultivo celular comprende todos los tipos de células neuronales de la retina principales (fotorreceptores, células bipolares, células horizontales, células amacrina y células ganglión), y también puede incluir otras células de retina madura tales como células RPE y células glial de Müller. Incorporando estos diferentes tipos de células en el sistema de cultivo in vitro, el sistema esencialmente se asemeja a un "órgano artificial" que está más cercano al estado natural in vivo de la retina.

[00339] La viabilidad de uno o más de los tipos de células de retina maduros que son aislados (recolectados) a partir del tejido de la retina y que se colocan en placa para cultivo de tejidos puede mantenerse durante un periodo extendido de tiempo, por ejemplo, de dos semanas hasta seis meses. La viabilidad de las células de la retina puede determinarse de acuerdo con métodos aquí descritos y conocidos en la técnica. Las células neuronales de la retina, similares a las células neuronales en general, no son células que se dividan activamente in vivo y por lo tanto la división celular de las células neuronales de la retina no necesariamente seria indicativa de la viabilidad. Una ventaja del sistema de cultivo celular es la capacidad para cultivar células amacrina, fotorreceptores y neuronas de proyección de ganglión asociadas y otras células de retina maduras por periodos extendidos de tiempo, proporcionando así una oportunidad para determinar la efectividad de un compuesto derivado de amina enlazado con alquinil fenilo descrito aquí para el tratamiento de la enfermedad de la retina.

[00340] La fuente biológica de la células de retina o de tejido de retina pueden ser mamíferos (por ejemplo, humanos, primates no humanos, ungulados, roedores, caninos, porcinos, bovinos, u otra fuente de mamíferos), aves, o de otro género. Las

129

células de retina incluyen neuronas de retina a partir de primates no humanos post natales, cerdos post natales o pollos post natales que pueden ser usados, pero cualquier tejido de retina adulto o post natal puede ser adecuado para su uso en este sistema de cultivo de células de retina.

[00341] En ciertos casos, el sistema de cultivo celular puede proporcionar una supervivencia robusta a largo término de células de retina sin inclusión de células derivadas de o aisladas a partir de o purificadas a partir de tejido que no proviene de la retina. Tal sistema de cultivo celular comprende células aisladas únicamente de la retina del ojo y así está sustancialmente libre de tipos de células de otras partes o regiones del ojo que son separadas de la retina, tales como los cuerpos ciliares, iris, coroide y vítreo. Otros métodos de cultivos celulares incluyen la adición de células no retinales, tales como células de cuerpo ciliar y/o células del tallo (que pueden ser o no células del tallo de la retina) y/o células gliales purificadas adicionales.

[00342] Los sistemas de cultivo de células de retina in vitro aquí descritos pueden servir como modelos de retina fisiológicos que pueden ser utilizados para caracterizar aspectos de la fisiología de la retina. El modelo de retina fisiológico puede también ser utilizado como un modelo de neurobiología general más amplio. Un tensor celular puede ser incluido en el sistema de cultivo de células modelo. Un tensor celular, el cual como se describe aquí es un tensor de células de la retina, afecta adversamente la viabilidad o reduce la viabilidad de una o más de los diferentes tipos de células de retina, incluyendo tipos de células neuronales de la retina, en el sistema de cultivo celular. Una persona experimentada en la técnica apreciará y entenderá fácilmente que tal como se describe aquí una célula de retina que exhibe una viabilidad reducida significa que la longitud de tiempo que una célula de retina sobrevive en el sistema de cultivo celular es reducido o disminuido (tiempo de vida disminuido) y/o que la célula de retina exhibe un descenso, inhibición o efecto adverso de una función biológica o bioquímica (por ejemplo, metabolismo disminuido o anormal; iniciación de apoptosis) en comparación con una célula de retina cultivada en un sistema celular de control apropiado (como el sistema de cultivo celular descrito aquí en ausencia del tensor celular). La viabilidad reducida de una célula de retina puede ser indicada por la muerte de la célula; una alteración o cambio en la estructura o morfología celular; inducción y/o progresión de la apoptosis; iniciación, potenciación, y/o aceleración de la neurodegeneración celular neuronal de la retina (o lesión celular neuronal).

[00343] Se describen aquí en detalle métodos y técnicas para determinar la viabilidad celular y con los cuales los expertos en la técnica están familiarizados. Estos métodos y técnicas para determinar la viabilidad celular pueden ser utilizados para monitorizar la salud y estado de las células retinales en el sistema de cultivo celular y para determinar la capacidad de los compuestos derivados de amina enlazadas con alquinil fenilo descritos aquí para alterar (preferiblemente incrementar, prolongar, potenciar, mejorar) la viabilidad de las células de retina o de células epiteliales del

pigmento de la retina o la supervivencia de las células de la retina.

[00344] La adición de un tensor celular al sistema de cultivos celulares útil para determinar la capacidad de un compuesto derivado de amina enlazado con alquinil fenilo para abrogar, inhibir, eliminar o disminuir el efecto del tensor. El sistema de cultivo celular de retina puede incluir un tensor celular que es una sustancia química (por ejemplo, A2E, concentrado de humo de cigarrillo); biológico (por ejemplo, exposición a una toxina; beta a-amiloide; lipopolisacáridos); o sustancias no químicas tales como un tensor físico; o agentes no químicos tales como un tensor físico, tensores ambientales, o una fuerza mecánica (por ejemplo, presión o exposición a la luz aumentada) (véase, por ejemplo, US2005-0059148).

[00345] El sistema modelo de tensor celular retinal también puede incluir un tensor celular tal como, pero no limitándose, a un tensor que puede ser un factor de riesgo en una enfermedad o desorden o que puede contribuir al desarrollo o progresión de una enfermedad o desorden, incluyendo, pero no limitándose a, luz de diversas longitudes de ondas e intensidades; A2E; exposición a un condensado de humo de cigarrillo; tensión oxidativa (por ejemplo, tensión relacionada con la presencia de o exposición a peróxido de hidrógeno, nitroprusiuro, Zn++, o Fe++); tensión incrementada (por ejemplo presión atmosférica o presión hidrostática), glutamato o agonistas del glutamato (por ejemplo, N-metil-D-aspartato (NMDA); alfa-amino-3-hidroxi-5 metilisosazola-4-propionato (AMPA); ácido kaínico: ácido quiscuálico; ácido iboténico, ácido quinolínico; aspartato; trans-1-aminociclopentil-1,3-dicarboxilato (ACPD); aminoácidos (por ejemplo, aspartato, L-cisteína; beta-N-metilamina-L-alanina); metales pesados (tales como plomo); diversas tóxinas (por ejemplo), toxinas mitocondriales (por ejemplo, malonato, ácido 3- nitropropiónico; rotenona, cianuro); MPTP (1-metil-4fenil-1,2,3,6,-tetrahidropiridina), los cuales se metabolizan a su metabolito activo tóxico, MPP+ (1-metil-4-fenilpiridina)); 6-hidroxydopamina; alfa-sinucleina; activadores de la proteína quinasa C (por ejemplo, miristato acetato de forbol); estimulantes aminobiogénicos (por ejemplo metanfetamina, MDMA (3-4 metilendioximetanfetamina)); o una combinación de uno o mas tensores. Tensores celulares retinales útiles incluyen aquellos que simulan una enfermedad neurodegenerativa que afecta una cualquiera o más de las células retinales maduras aquí descrita. Un modelo de enfermedad crónica es de particular importancia porque la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas son crónicas. A través del uso de este sistema de cultivo celular in vitro, los eventos más temprano en los procesos de desarrollo de enfermedades a largo plazo pueden ser identificados porque está disponible un periodo de tiempo extendido para el análisis celular.

[00346] Un tensor celular retinal puede alterar (esto es, incrementar o hacer disminuir de una manera estadísticamente significativa) la viabilidad de células retinales de manera tal como por la alteración de la supervivencia de las células retinales, incluyendo células neuronales retinales y células RPE, o alterando la

neurodegeneración de células neuronales retinales y/o células RPE. Preferiblemente un tensor celular retinal afecta adversamente una célula neuronal retinal o célula RPE de manera tal que la supervivencia de una célula neuronal retinal o célula RPS es disminuida o afectada adversamente (esto es, la longitud del tiempo durante el cual las células son viables disminuyen la presencia del tensor) o neurodegeneración (o lesión de las células neuronales) de la célula que se incrementa o potencia. El tensor puede afectar solamente un tipo individual de célula retinal en el cultivo de células retinales o el tensor puede afectar 2, 3, 4 o más de los diferentes tipos de células. Por ejemplo, un tensor puede alterar la viabilidad y supervivencia de las células fotorreceptoras pero no afecta todos los otros tipos de células principales (por ejemplo, células ganglionales, células amacrina, células horizontales, células bipolares, RPE y glia de Müller). Los tensores pueden acortar el tiempo de supervivencia de una célula retinal (in vivo o in vitro), incrementar la rapidez o grado de neurodegeneración de una célula retinal, o de alguna otra manera afectar adversamente la viabilidad, morfología, madurez, o vida útil de la célula de la retina.

[00347] El efecto de un tensor celular (en presencia y ausencia de un compuesto derivado de amina enlazado con alquinil fenilo) sobre la viabilidad de las células retinales en el sistema de cultivo celular puede ser determinado para uno o más de los tipos de células retinales diferentes. La determinación de la viabilidad celular puede incluir la evaluación de la estructura y/o una función de una célula retinal continuamente en intervalos a lo largo de un periodo de tiempo o un punto del tiempo particular después de que se prepara el cultivo de células retinales. La viabilidad o la supervivencia a largo plazo de uno o más tipos de células retinales diferente o de uno o más tipos de células neuronales retinales diferentes puede examinarse de acuerdo con uno o más parámetros bioquímicos o biológicos que son indicadores de la viabilidad reducida, tales como la apoptosis o una disminución en la función metabólica, antes de la observación de una alteración morfológica o estructural.

[00348] Un tensor celular químico, biológico o físico puede reducir la viabilidad de uno o más de los tipos de células retinales presentes en el sistema de cultivo celular cuando el tensor es añadido al cultivo celular bajo condiciones descritas aquí para mantener el cultivo celular largo plazo. Alternativamente, una o más condiciones de cultivo pueden ajustarse de manera que el efecto del tensor sobre las células retinales pueda ser observado rápidamente. Por ejemplo, la concentración o porcentaje de suero bovino fetal puede reducirse o eliminarse del cultivo celular cuando las células son expuestas a un tensor celular particular (véase, por ejemplo, US 2005-0059148). Alternativamente, las células retinales cultivadas en medios que contienen suero en una concentración particular para mantenimiento de las células pueden exponerse abruptamente a medios que no contengan ningún nivel de suero.

[00349] El cultivo de células retinales puede ser expuesto a un tensor celular durante un periodo de tiempo que está determinado para reducir la viabilidad de uno o más

tipos de células retinales en el sistema de cultivo celular retinal. Las células pueden exponerse a un tensor celular inmediatamente después de colocar las células retinales después del aislamiento a partir del tejido de la retina. Alternativamente, el cultivo de células de la retina puede exponerse a un tensor después de que se establece el cultivo, o en cualquier momento posterior. Cuando dos o más tensores celulares se incluyen en el sistema de cultivo de células de retina, cada tensor puede ser añadido al sistema de cultivo de células en el mismo momento y por la misma longitud de tiempo pueden añadirse separadamente en diferentes puntos del tiempo durante la misma longitud de tiempo o por diferentes longitudes de tiempo durante el cultivo del sistema de célula retinal. Un compuesto de amina enlazado con alquinil fenilo puede ser añadido antes de que el cultivo de célula de retina sea expuesto a un tensor celular, puede ser añadido concurrentemente con el tensor celular o puede ser añadido después de la exposición en el cultivo de células de retina al tensor.

[00350] Los fotorreceptores pueden ser identificados utilizando anticuerpos que se enlacen específicamente a las proteínas especificas del fotorreceptor tales como opsinas, periferinas, y similares. Los fotorreceptores en el cultivo celular también pueden ser identificados como un subconjunto morfológico de células marcadas inmunocitoquímicamente utilizando un marcador panneuronal o puede identificarse morfológicamente en imágenes de contraste potenciado de cultivos vivos. Los segmentos exteriores pueden ser detectados morfológicamente como anexo a los fotorreceptores.

[00351] Las células retinales que incluyen fotorreceptores también pueden ser detectadas por análisis funcional. Por ejemplo, pueden utilizarse métodos y técnicas electrofisiológicos para medir la respuesta de los fotorreceptores a la luz. Los fotorreceptores exhiben cinéticas específicas en una respuesta graduada a la luz. Los colorantes sensibles al calcio pueden ser usados también para detectar si las respuestas graduadas a la luz en cultivos que contienen fotorreceptores activos. Para analizar los compuestos que inducen una tensión o potenciales neuroterapéuticos, los cultivos de células retinales pueden procesarse inmunocitoquímicamente, y los fotorreceptores y/otras células retinales pueden contarse manualmente o por un software de ordenador utilizando fotomicroscopía y técnicas de imágenes. Otros inmunoensayos conocidos en la técnica (por ejemplo, ELISA, inmunosembrado, citometría de flujo) pueden ser útiles para identificar y caracterizar las células de la retina y las células neuronales de la retina del sistema del modelo de cultivo celular aquí descrito.

[00352] Los modelos de tensión de cultivos celular de retina también pueden ser útiles para la identificación de los efectos de los agentes farmacológicos directos e indirectos por parte del agente bioactivo de interés, tal como un compuesto derivado de amina enlazado con alquinil fenilo como se describen aquí. Por ejemplo, un agente bioactivo añadido al sistema de cultivo celular en la presencia de uno o más tensores

celulares retinales puede estimular un tipo de célula de una manera que potencia o hace disminuir la supervivencia de otros tipos de células. Las interacciones célula/célula y las interacciones de los componentes célula/extracelulares pueden ser importante para el entendimiento de los mecanismos de la enfermedad y la función del fármaco. Por ejemplo, un tipo de célula neuronal puede secretar factores tróficos que afectan el crecimiento o supervivencia de otro tipo de células neuronales (véase, por ejemplo, WO99/29279).

[00353] En otra realización, se incorpora un compuesto derivado de amina enlazado con alquinil fenilo en ensayos de selección que comprende el sistema de modelo de tensión de cultivo celular retinal aquí descrito para determinar si y/o a qué nivel o grado el compuesto incrementa o prolonga la viabilidad (esto es, incrementa de una manera estadísticamente significativa o biológicamente significativa) de una pluralidad de células retinales. Una persona experimentada en la técnica apreciará y entenderá rápidamente que tal como se describe aquí una célula retinal que exhibe una viabilidad incrementada significa que la longitud de tiempo que una célula de la retina sobrevive en el sistema de cultivo celular se incrementa (tiempo de vida incrementado) y/o que la célula de la retina mantiene una función biológica o bioquímica (metabolismo o función normal de los organelos; falta de apoptosis; etc) en comparación con una célula de la retina cultivada en un sistema celular de control apropiado (por ejemplo, el sistema de cultivo celular aquí descrito en ausencia del compuesto). La viabilidad incrementada de una célula de la retina puede indicarse por la muerte retardada de una célula o un número reducido de células muertas o que mueren; el mantenimiento de estructura y/o morfología; carencia de o iniciación retardada de apoptosis; retardo, inhibición, progresión más lenta, y/o abrogación de las neurodegeneración de las células neuronales de la retina o retardo o abrogación o prevención de los efectos de una lesión de las células neuronales. Los métodos y técnicas para determinar la viabilidad de una célula neuronal y así determinar si una célula de la retina exhibe viabilidad incrementada son descritos en más detalle aquí y son conocidos para las personas experimentadas en la técnica.

[00354] En ciertas realizaciones se provee un método para determinar si un compuesto derivado de amina enlazado a alquinil fenilo, potencia la supervivencia de las células fotorreceptoras. Un método comprende poner en contacto un sistema de cultivo celular retinal como se describe aquí con un compuesto de amina enlazado con alquinil fenilo bajo condiciones y durante un tiempo suficiente para permitir la interacción entre las células neuronales retinales y el compuesto. La supervivencia potenciada (supervivencia prolongada) puede medirse de acuerdo con métodos descritos aquí y conocidos en la técnica, incluyendo la detección de la expresión de rodopsina.

[00355] La capacidad del compuesto derivado de amina enlazado con alquinil fenilo para incrementar la viabilidad de las células retinales y/o potenciar, promover, o

prolongar la supervivencia celular (esto es, para extender el periodo de tiempo en el cual las células de la retina, incluyendo las células neuronales de la retina, son viables), y/o incapacitar, inhibir o impedir la degeneración como un resultado directo o indirecto de las tensiones aquí descritas puede determinarse por uno cualquiera de los varios métodos conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, los cambios y la morfología celular en ausencia y presencia del compuesto pueden ser determinados por inspección visual tal como microscopía de luz, microscopía confocal, u otros métodos microscópicos conocidos en la técnica. La supervivencia de las células también puede determinarse por un conteo de las células viables y/o no viables, por ejemplo. Las técnicas inmunoquímicas o inmunohistológicas (tales como tinción de células fijas o citometría de flujo) pueden usarse para identificar y evaluar la estructura citoesquelética (por ejemplo, utilizando anticuerpos específicos para proteínas citoesqueléticas tales como proteínas ácidas fibrilares del glial, fibronectina, actina, vimentina, tubulina, o similares) o para evaluar la expresión de los marcadores celulares como se describe aquí. El efecto de un compuesto derivado de amina en lazado con alquinil fenilo en la integridad, morfología y/o supervivencia de las células puede determinarse también midiendo el estado de fosforilación de los polipéptidos de las células neuronales, por ejemplo, los polipéptidos citoesquéleticos (véase por ejemplo, Sharma et al., *J. Biol. Chem.* 274:9600-06 (1999); Li et al., *J. Neurosci.* 20:6055-62 (2000)). La supervivencia de las células o, alternativamente, la muerte de las células, también puede determinarse de acuerdo con métodos descritos aquí y conocidos en la técnica para medir la apoptosis (por ejemplo, el enlazamiento de anexina V, ensayos de fragmentación ADN, activación de caspasa, análisis de marcadores, por ejemplo, poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), etc.).

[00356] En el ojo de un vertebrado, por ejemplo, el ojo de un mamífero, la formación de A2E es un proceso dependiente de la luz y su acumulación lleva a un cierto número de efectos negativos en el ojo. Estos incluyen desestabilización de las membranas del epitelio de pigmento de retina (RPE) sensibilización de las células a los daños por luz azul, y degradación incapacitada de los fosfolípidos. Los productos de la oxidación de A2E (las moléculas relacionadas con el A2E) por oxígeno molecular (oxiranos) demostraron inducir el daño del ADN en células RPE cultivadas. Todos estos factores llevan a un decremento gradual de la actividad visual y eventualmente la pérdida de visión. Si la reducción de la formación de retinales durante los procesos de la visión fueran posibles, esta reducción llevaría a cantidades disminuidas de A2E en el ojo. Sin querer ser limitados por la teoría, la acumulación disminuida de A2E puede reducir o retardar el proceso degenerativo en las RPE y en la retina y así pueda hacer disminuir o prevenir la pérdida de visión en AMD seco y en la enfermedad de Stargardt.

[00357] En otra realización se proporcionan métodos para tratar y/o prevenir enfermedades y desórdenes degenerativos, incluyendo enfermedades

neurodegenerativas de la retina y enfermedades oftálmicas, y enfermedades y desórdenes de la retina tal como se describe aquí. Un sujeto que requiere tal tratamiento puede ser un humano o un primate no humano u otro animal que haya desarrollado síntomas de una enfermedad degenerativa de la retina o que este en riesgo de desarrollar una enfermedad degenerativa de la retina. Como se describe aquí se proporciona un método para tratar (el cual incluye prevención o profilaxis) una enfermedad o desorden oftálmico administrando a un sujeto una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto derivado de amina enlazada con alquinil fenilo (por ejemplo, un compuesto que tiene la estructura de una cualquiera de las fórmulas (A)-(G) y (I)-(III), y subestructuras de los mismos). Como se describe aquí, se provee un método para potenciar la supervivencia de las células neuronales tales como células neuronales de la retina, incluyendo células fotorreceptoras, y/o inhibir la degeneración de las células neuronales de la retina administrando las composiciones farmacéuticas descritas aquí que comprende un compuesto derivado de amina enlazado con alquinil fenilo.

[00358] La supervivencia potenciada o supervivencia prolongada o extendida) de uno o más tipos celulares de la retina en presencia de un compuesto derivado de amina enlazada con alquinil fenilo indica que el compuesto puede ser un agente efectivo para el tratamiento de una enfermedad degenerativa, particularmente una enfermedad o desorden de la retina, y que incluye una enfermedad o desorden de la retina neurodegenerativo. La supervivencia de las células y la supervivencia de las células potenciada pueden ser determinadas de acuerdo con los métodos descritos aquí y conocidos para un experto en la técnica incluyendo ensayos de viabilidad y ensayos para detectar la expresión de proteínas marcadoras de la células de la retina. Para determinar la supervivencia potenciada de las células fotorreceptoras, pueden detectarse las opsinas, por ejemplo, incluyendo la proteína rodopsina que se expresa por los bastoncillos.

[00359] En otra realización, el sujeto está siendo tratado para la enfermedad de Stargardt o para la degeneración macular de Stargardt. En la enfermedad de Stargardt, la cual está asociada con mutaciones del transportador ABCA4 (también llamado ABCR), la acumulación de 11-trans-retinal ha sido propuesta como responsable para la formación de un pigmento de lipofuscina, A2E, el cual es tóxico hacia las células de la retina y producen la degeneración de la retina y consecuentemente la pérdida de la visión.

[00360] En aún otra realización, el sujeto esta siendo tratado para una degeneración macular relacionada con la edad (AMD). En diversas realizaciones, el AMD puede estar en forma húmeda o en forma seca. En el AMD, la pérdida de visión ocurre primariamente cuando las complicaciones tardías en la enfermedad pueden causar que crezcan vasos sanguíneos nuevos bajo la mácula o que la mácula se atrofie. Sin pretender estar limitado por ninguna teoría en particular, la acumulación de 11-trans-

retinal ha sido propuesta como responsable de la formación de pigmento lipofuscina, N-retiniliden-N-retiniletalonamina (A2E) y moléculas relacionadas con el A2E, las cuales son tóxicas hacia las células RPE y de la retina y producen degeneración retinal y consecuentemente pérdida de visión.

[00361] Una enfermedad o desorden de la retina neurodegenerativo para lo cual los compuestos y métodos aquí descritos pueden ser utilizados para tratar, curar, prevenir, mejorar los síntomas, o hacer disminuir, inhibir o detener el progreso de la misma es una enfermedad o desorden que lleva a o está caracterizada por la pérdida de células neuronales de la retina, lo cual es la causa de la incapacidad visual. Tal enfermedad o desorden incluye pero no se limita a la degeneración macular acelerada (incluyendo la forma seca y la forma húmeda de la degeneración macular) y la distrofia macular de Stargardt.

[00362] La degeneración macular relacionada con la edad tal como se describe aquí es un desorden que afecta la mácula (región central de la retina) y resulta en la inclinación y pérdida de la visión central. La degeneración macular relacionada con la edad ocurre típicamente en individuos por encima de 55 años de edad. La etiología de la degeneración macular relacionada con la edad puede incluir tanto influencias ambientales como componentes genéticos (véase, por ejemplo, Lyengar et al., *Am. J. Hum. Genet.* 74:20-39 (2004) (Epub 2003 December 19); Kenealy et al., *Mol. Vis.* 10:57-61 (2004); Gorin et al., *Mol. Vis.* 5:29 (1999)). Más raramente, la degeneración macular ocurre en individuos más jóvenes como incluyendo niños e infantes, y generalmente estos desórdenes resultan de una mutación genética. Tipos de degeneración macular juvenil incluyen la enfermedad de Stargardt (véase, por ejemplo, Glazer et al., *Ophthalmol. Clin. North Am.* 15:93-100, viii (2002); Weng et al., *Cell* 98:13-23 (1999)); distrofia retinal de colmena de Doyne (véase, por ejemplo Kermani et al., *Hum. Genet.* 104:77-82 (1999)); distrofia de fondo de Sorsby, Malattia Levintinese, fundus flavimaculatus, y distrofia macular hemorrágica dominante autosomica (véase Seddon et al., *Ophthalmology* 108:2060-67 (2001); Yates et al., *J. Med. Genet.* 37:83-7 (2000); Jaakson et al., *Hum. Mutat.* 22:395-403 (2003)). La atrofia geográfica de las RPE es una forma avanzada de degeneración macular relacionada con la edad del tipo seco no neovascular, y está asociada con la atrofia de los coriocapilaris, RPE, y la retina.

[00363] La degeneración macular de Stargardt, una enfermedad recesiva heredada, es una enfermedad de ceguera heredada en los niños. El defecto patológico primario en la enfermedad de Stargardt es también una acumulación de pigmentos de lipofucina tóxicos tales como A2E en células del epitelio del pigmento de la retina (RPE). Está acumulación parece ser responsable de la muerte de los fotorreceptores y de la pérdida severa visual encontrada en los pacientes de Stargardt. Los compuestos descritos aquí puede hacer más lenta la síntesis de 11-cis-retinaldehído (11cRAL o retinal) y la regeneración de la rodopsina inhibiendo la isomerasa en su

ciclo visual. La activación por la luz de la rodopsina resulta en una liberación del 11-trans-retinal que constituye el primer reactivo en la biosíntesis de la A2E. El tratamiento con compuestos derivados de amina enlazada con alquinil fenilo puede inhibir la acumulación de lipofuscina y así retrasar la aparición de la pérdida visual en pacientes de Stargardt y de AMD sin efectos tóxicos que pudieran precluir el tratamiento con un compuesto derivado de amina enlazado con alquinil fenilo. Los compuestos aquí descritos pueden ser utilizados para el tratamiento efectivo de otras formas de degeneración macular asociadas con la acumulación de lipofuscina.

[00364] La administración de un compuesto derivado de amina enlazado con alquinil fenilo a un sujeto puede prevenir la formación del pigmento lipofuscina, A2E (y moléculas relacionadas con A2E), que es tóxico hacia las células de la retina y produce la degeneración retinal. En ciertas realizaciones, la administración de un compuesto derivado de amina enlazada con alquinil fenilo puede disminuir la producción de productos residuales, por ejemplo, pigmento de lipofuscina, A2E (y moléculas relacionadas con A2E), mejorar el desarrollo de AMD (por ejemplo formas secas) y la enfermedad de Stargardt, reducir o hacer mas lenta la pérdida de la visión (por ejemplo, la neovascularización coroidal y/o la atrofía coriorretinal). En estudios previos, con ácido 13-cis-retinoico (Accutane® o Isotretinoina), un fármaco comúnmente utilizado para el tratamiento del ácne y un inhibidor de la 11-cis-retinoldeshidrogenasa, se administro a pacientes para prevenir la acumulación de A2E en el RPE. Sin embargo, una desventaja principal en este tratamiento propuesto es que el ácido 13-cis-retinoico puede isomerisarse fácilmente al ácido 11-trans-retinoico. El ácido 11-trans-retinoico es un compuesto teratogénico muy potente que afecta adversamente la proliferación y el desarrollo celular. El ácido retinoico también se acumula en el hígado y puede ser un factor que contribuye a enfermedades del hígado.

[00365] En aún otras realizaciones, un compuesto derivado de amina enlazado con alquinil fenilo se administra a un sujeto tal como un humano, con una mutación en el transportador ABCA4 en el ojo. El compuesto derivado de amina enlazado a alquinil fenilo también puede ser administrado a un sujeto de edad mayor. Tal como se usa aquí, un sujeto de edad mayor está típicamente en los 45 o por lo menos en los 50, o al menos 60, o al menos 65 años de edad. En la enfermedad de Stargardt, la cual esta asociada con mutaciones en el transportador ABCA4, la acumulación del 11-trans-retinal ha sido propuesta como responsable para la formación del pigmento lipofuscina A2E (y moléculas relacionadas con A2E), que es tóxico hacia las células de la retina y produce degeneración de la retina y consecuentemente pérdida de la visión. Sin querer ser limitados por la teoría, un compuesto derivado de amina enlazada con alquinil fenilo descrito aquí puede ser un fuerte inhibidor de una isomerasa involucrada en este ciclo visual. Al tratar pacientes con un compuesto derivado de amina enlazado a alquinil fenilo tal como se describe aquí puede prevenir

o hacer más lenta la formación de A2E (y moléculas relacionadas con A2E) y puede tener propiedades protectoras para la visión normal.

[00366] En otras ciertas realizaciones, uno o más de los compuestos aquí descritos puede ser utilizado para tratar otras enfermedades o desórdenes oftálmicos, por ejemplo, glaucoma, desprendimiento de retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, una enfermedad inflamatoría de la retina, vitreretinopatía proliferativa, distrofia retinal, neuropatía óptica hereditaria, distrofia de fondo de Sorsby, uveítis, una lesión de la retina, neuropatía óptica y desórdenes de la retina asociados con otras enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson u otras enfermedades neurodegenerativas que afecten las células cerebrales, un desorden de la retina asociado con infección viral, u otras condiciones tales como SIDA. Un desorden de la retina también incluye daños ligeros a la retina que están relacionadas con la exposición incrementada a la luz (esto es, sobreexposición a la luz), por ejemplo, exposición intensa o fuerte a la luz accidental durante una cirugía; exposición fuerte, intensa o prolongada a la luz solar, así como un desierto o un terreno cubierto por nieve; durante un combate, por ejemplo, cuando se observa una llama o explosión o desde un dispositivo láser y similares. Enfermedades de la retina pueden ser de naturaleza degenerativa o no degenerativa. Ejemplos no limitantes de enfermedades de la retina degenerativas incluyen degeneración macular relacionada con la edad y distrofia macular de Stargardt. Ejemplos de enfermedades de la retina no degenerativas incluyen pero no se limitan a retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, neuropatía óptica, enfermedad inflamatoria de la retina, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de los vasos sanguíneos de la retina, retinopatía de premadurez, o lesiones de la retina relacionadas con la reperfusión por isquemia, vitreorretinopatía proliferativa, distrofia retinal, neuropatía óptica hereditaria, distrofia de fondo de Sorsby, uveítis, una lesión de la retina, un desorden de la retina asociado con enfermedad de Alzheimer, un desorden de la retina asociado con esclerosis múltiple, un desorden de la retina asociado con la enfermedad de Parkinson, un desorden de la retina asociado con una infección viral, un desorden relacionado con la sobreexposición a la luz y un desorden de la retina asociado con el SIDA.

[00367] En otras ciertas realizaciones, al menos uno de los compuestos aquí descritos pueden ser utilizados para tratar, curar, prevenir, mejorar los síntomas de, o hacer más lento, inhibir o detener la progresión de, ciertas enfermedades u desórdenes oftálmicos que incluyen pero no se limitan a retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular diabético, isquemia retinal, lesión de la retina relacionada con reperfusión por isquemia, y oclusión de los vasos sanguíneos de la retina (incluyendo oclusión venosa y oclusión arterial).

[00368] La retinopatía diabética es una causa principal de la ceguera en los humanos

y es una complicación de la diabetes. La retinopatía diabética ocurre cuando la diabetes daña los vasos sanguíneos dentro de la retina. La retinopatía no proliferativa es una forma común, usualmente suave que generalmente no interfiere con la visión. Las anormalidades están limitadas a la retina, y la visión es incapacitada solamente si se involucra la mácula. Si se deja que la retinopatía no tratada pueda progresar a retinopatía proliferativa, aparece la forma más seria de retinopatía diabética. La retinopatía proliferativa ocurre cuando proliferan nuevos vasos sanguíneos en y alrededor de la retina. Consecuentemente, pueden ocurrir el sangrado en el vítreo, la inflamación de la retina y/o el desprendimiento de la retina, llevando a la ceguera.

[00369] Otras enfermedades y desórdenes oftálmicos que pueden ser tratados usando los métodos y composiciones descritas aquí incluyen enfermedades, desórdenes y condiciones que están asociadas con, exacerbadas por, o causadas por isquemia de la retina. La isquemia de la retina incluye isquemia de la retina interior y de la retina exterior. La isquemia retinal puede ocurrir bien a partir de enfermedades coroidales o retinales vasculares tales como la oclusión de la visión central o ramificada retinal, enfermedades vasculares del colágeno y trombocitopénico purpura. La vasculitis retinal y la oclusión se ve en la enfermedad de Eales y el lupus eritematoso sistémico.

[00370] La isquemia retinal puede estar asociada con la oclusión de los vasos sanguíneos de la retina. En los Estados Unidos, las oclusiones de las ramificaciones y de las venas de la retina centrales son la segunda enfermedad vascular de la retina más común después de la retinopatía diabética. Aproximadamente del 7% al 10% de los pacientes que tienen enfermedades oclusivas venosas en la retina en un ojo eventualmente tienen una enfermedad bilateral. La perdida de campo visual ocurre comúnmente a partir del edema macular, isquemia o hemorragia del vítreo secundario a la neovascularización del disco o la retina inducida por la liberación del factor de crecimiento endotelial vascular.

[00371] La arteriosclerosis en sitios de entrecruzamiento arteriovenosos de la retina (áreas en las cuales las arterias y las venas comparten un camino común adventicio, produce la constricción de la pared de una vena de la retina por una arteria que la cruza. La constricción se traduce en la formación de trombos y en la oclusión subsecuente de la vena. La vena bloqueada puede llevar a edema macular y a hemorragia después de la ruptura en la barrera sangre retina en el área drenada por la vena, la interrupción de la circulación con turbulencia en un flujo venoso, daño endotelial e isquemia. Clínicamente, las áreas de la retina isquémica aparecen como parches blancos plumosos llamados manchas de algodón-lana.

[00372] Las oclusiones venosas retinales ramificadas, con isquemia abundante producen pérdida de campo visual central y paracentral aguda correspondiente a la localización de los cuadrantes de la retina involucrados. La neovascularización de la retina debido a la isquemia puede llevar a hemorragia del vítreo y a pérdida de visión subaguda o aguda.

[00373] Pueden ocurrir otros tipos de oclusión venosa de la retina central, isquémica y monoisquémica, dependiendo si la isquemia de la retina ampliamente distribuida está presente. Aún en el tipo no isquémico, la mácula puede aún ser isquémica. Aproximadamente el 25% de la oclusión de venas de la retina central es isquémica. El diagnóstico de la oclusión de venas de la retina central puede usualmente hacerse con base en los hallazgos oftalmoscópicos característicos, incluyendo hemorragia retinal en todos los cuadrantes, venas tortuosas y dilatadas, y manchas de lana-algodón. El edema macular y la isquemia foveal pueden llevar a pérdida de la visión. El fluido extracelular incrementa la presión intersticial, lo cual puede traducirse en áreas de cierre capilar de la retina (esto es, blanqueamiento isquémico de la retina por parches) u oclusión de una arteria cilioretinal.

[00374] Pacientes con oclusión de vena retinal central isquémica son los que más probablemente presentan una aparición repentina de pérdida de visión y que tienen una agudez visual de menos 20/200, en un defecto pupilar aferente relativo, hemorragias intraretinales abundantes, y no perfusión extensiva por angiografía de fluoresceina. La historia natural de la oclusión de venas retinales centrales isquémicas está asociada con resultados pobres: eventualmente, aproximadamente dos tercios de los pacientes que tienen oclusión de venas de la retina centrales tendrán neovascularización macular y una tercera parte tendrá glaucoma neovascular. Esta última condición es un tipo severo de glaucoma que puede llevar a pérdida rápida de campo visual y visión, el edema epitelial de la córnea con erosión epitelial secundaria y la predisposición a la queratitis bacteriana, dolor severo, náusea y vómito, y eventualmente, phthisis bulbi (atrifía del globo sin percepción de luz).

[00375] Tal como se usa aquí, un paciente (o sujeto) puede ser un mamífero, incluyendo un humano, que puede tener o estar afligido por una enfermedad o condición neurodegenerativa, incluyendo una enfermedad o desorden oftálmico, o que puede ser libre de una enfermedad detectable. De acuerdo con lo anterior, el tratamiento puede ser administrado a un sujeto que tiene una enfermedad existente o el tratamiento puede ser profiláctico, administrado a un sujeto que esta en riesgo de desarrollar la enfermedad o condición. Tratar o tratamientos se refiere a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o mejora de una lesión, patología o condición, incluyendo cualquier objetivo o parámetros objetivo tales como abatimiento; remisión; disminución de los síntomas o hacer la lesión, patología o condición más tolerable para el paciente; hacer más lenta la rata de degeneración o declinación; hacer que el punto final de la degeneración sea menos debilitante; o mejorar el bienestar físico o mental del sujeto.

[00376] El tratamiento o mejora de los síntomas puede basarse en parámetros objetivos o subjetivos; incluyendo los resultados de un examen físico. De acuerdo con lo anterior, el término "tratar" significa la administración de un compuesto bajo las dosis descritas aquí para tratar el dolor, la hiperalgesia, alodinia, o eventos

nociceptivos y prevenir o retrasar, para aliviar, o para restar o para inhibir el desarrollo de los síntomas o condiciones asociadas con el dolor, hiperalgesia, alodinia, eventos nociceptivos, u otros desórdenes. El término "efecto terapéutico" se refiere a la reducción, eliminación, o prevención de la enfermedad, síntomas de la enfermedad, o secuelas de la enfermedad en el sujeto, el tratamiento también incluye la restauración o mejora de las funciones celulares neuronales de la retina (incluyendo la función fotorreceptora) en un sistema visual de los vertebrados, por ejemplo, tal como la agudeza visual y la prueba del campo visual, etc, tal como se mide con el tiempo (por ejemplo, tal como se mide en semanas o meses). El tratamiento también incluye la estabilización de la progresión de la enfermedad (esto es, hacer más lenta, minimizar, o detener la progresión de una enfermedad oftálmica y los síntomas asociados) y minimizar la degeneración adicional del sistema visual de un vertebrado. El tratamiento también incluye la profilaxis se refiere a la administración de un compuesto derivado de amina enlazada con alquinil fenilo a un sujeto para prevenir la degeneración o degeneración adicional o deterioro o deterioro adicional del sistema visual del vertebrado o del sujeto y prevenir o inhibir el desarrollo de la enfermedad y/o síntomas y secuelas relacionados.

[00377] Métodos y técnicas diversas practicados por una persona experimentada en las técnicas médicas y oftalmológicas para determinar y evaluar estado de enfermedad y/o monitorizar y establecer un régimen terapéutico incluyen, por ejemplo, angiograma con flouresceína, fotografía de fondo, seguimiento de coloración verde de indocianina del sistema circulatorio coroidal, oftalmoscopía, tomografía de coherencia óptica (OCT), y prueba de la agudeza visual.

[00378] Un angiograma de fluoresceína involucra inyectar un colorante de fluoresceíina de manera intravenosa y observar luego cualquier fuga del colorante a medida que circula a través del ojo. La inyección intravenosa del colorante verde de indocianina puede también utilizarse para determinar si hay vasos comprometidos en el ojo, particularmente en el sistema circulatorio coroidal que está justo detrás de la retina. La fotografía de fondo puede ser utilizada para examinar el nervio óptico, la mácula, los vasos sanguíneos, la retina y el vítreo. Los microaneurismas son lesiones visibles en la retinopatía diabética que pueden ser detectadas en imágenes de fondo digitales claramente cuando hay la enfermedad (véase, por ejemplo, la publicación de solictud de patente de los Estados Unidos No. 2007/0002275). Puede utilizarse un oftalmoscopio para examinar la retina y el vítreo. La oftalmoscopia se lleva a cabo usualmente con las pupilas dilatadas, para permitir la mejor visión dentro del ojo. Pueden utilizarse dos tipos de oftalmoscopio: directo e indirecto. El oftalmoscopio directo se utiliza generalmente para ver el nervio óptico y la retina central. La periferia, o la retina entera, pueden observarse utilizando un oftalmoscopio indirecto. La tomografía de coherencia óptica (OCT) produce alta resolución, alta velocidad, imágenes no invasivas, transversales del tejido corporal. El OCT es no invasivo y

142

proporciona la detección de señales microscópicas tempranas de la perturbación en los tejidos.

[00379] Un sujeto o paciente se refiere a cualquier paciente vertebrado o mamífero al cual se pueden administrar las composiciones aquí descritas. El término "vertebrado" o "mamífero" incluye humanos y primates no humanos, así como animales experimentales tales como conejos, ratas, y ratones, y otros animales tales como mascotas domésticas "tales como gatos, perros, caballos) animales de granja y animales de zoológico. Los sujetos que requieren tratamiento utilizando los métodos aquí descritos pueden ser identificados de acuerdo con métodos de selección aceptados en la técnica médica que se emplean para determinar los factores de riesgo o síntomas asociados con una enfermedad o condición oftálmica aquí descrita o para determinar el estado de una enfermedad o condición oftálmica existente en un sujeto. Estos y otros métodos de rutina permiten que el médico seleccione los pacientes que requieren la terapia utilizando los métodos y formulaciones aquí descritos.

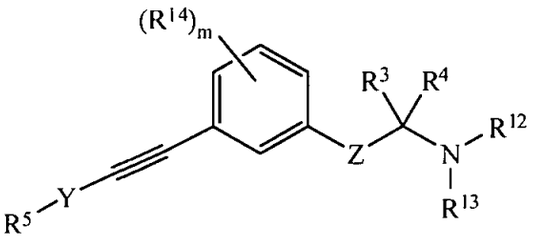
V. Composiciones farmacéuticas

[00380] En ciertas realizaciones, un compuesto derivado de amina enlazado con alquinil fenilo puede ser administrado como una sustancia química pura. En otras realizaciones, el compuesto derivado de amina enlazada con alquinil fenilo puede ser combinado con un vehículo farmacéutico (también denominado aquí como un excipiente farmacéuticamente aceptable (esto es, un vehículo farmacéuticamente adecuado y aceptable, diluyente, etc, que es un material no tóxico, inherte, que no interfiere con la actividad del ingrediente activo)) seleccionados sobre la base de una ruta escogida de administración y de práctica farmacéutica estándar como se describe, por ejemplo, en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)), cuya descripción se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[00381] De acuerdo con lo anterior, se proporciona aquí una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos derivados de amina enlazada con alquinil fenilo, o un estereoisomero, tautomero, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, hidrato de sal ácida, N-oxido o cristalino isomórfico de los mismos, de un compuesto aquí descrito, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. Los vehículos (o excipientes) son aceptables o adecuados si el vehículo es compatible con los otros ingredientes de la composición y no es deletéreo para el receptor, esto es el sujeto) de la composición. Una composición farmacéuticamente aceptable o adecuada incluye una composición oftalmológicamente adecuada o aceptable.

[00382] Así, otra realización provee una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto que tiene una estructura de

Fórmula (A):



Fórmula (A)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido, estereoisómero, isómero geométrico o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

Z es un enlace, $-C(R^1)(R^2)-$, $-X-C(R^{21})(R^{22})-$, $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$, o $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^{25})(R^{26})-C(R^1)(R^2)-$, $-X-C(R^{21})(R^{22})-C(R^1)(R^2)-$, $-C(R^{32})(R^{33})-X-C(R^{21})(R^{22})-$;

X es –O-, -S-, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^{31})-$, $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=N-NR^{35})-$, o $-C(=N-OR^{35})-$;

Y es un enlace, $-C(R^{27})(R^{28})-$, o $-C(R^{27})(R^{28})-C(R^{29})(R^{30})-$;

R^1 y R^2 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{21}, R^{22}, R^{32} y R^{33} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, C_1-C_5 alquilo, o fluoroalquilo;

R^{23} y R^{24} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$; o R^{23} y R^{24} juntos forman un oxo; u opcionalmente, R^{23} y un R^1 adyacente forman juntos un enlace directo para proveer un enlace doble; u opcionalmente, R^{23} y un R^1 adyacente forman juntos un enlace directo, y R^{24} y un R^2 adyacente forman juntos un enlace directo para proveer un enlace triple;

R^{25} y R^{26} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^{25} y R^{26} juntos forman un oxo;

R^3 y R^4 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o *Heterociclilo unido a C*; o R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^5 es alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^6 es el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo;

cada R^7 y cada R^8 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, $-C(=O)R^9$, SO_2R^9, CO_2R^9, SO_2NH_2, SO_2NHR^9 o $SO_2N(R^9)_2$; o R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^9 es el mismo o diferente y cada uno es independientemente alquilo, alquenilo,

arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

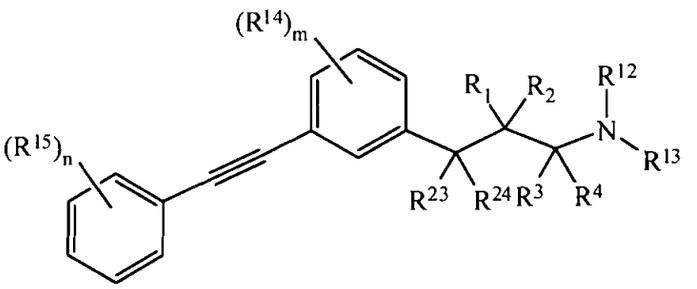
R^{12} y R^{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(=O)R^9, SO_2R^9, CO_2R^9, SO_2NH_2, SO_2NHR^9 o $SO_2N(R^9)_2$; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo; y

cada R^{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o –OR^6;

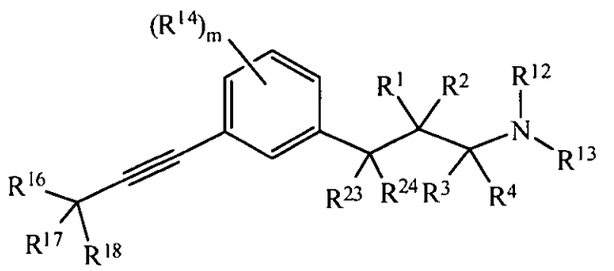
cada R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{31} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o –OR^6; y

R^{30} y R^{35} son cada uno independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo.

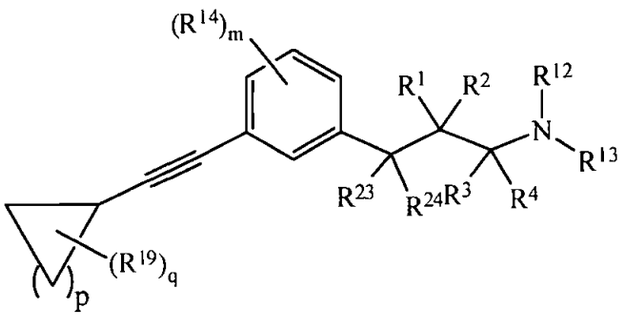
[00383] Diversas realizaciones proveen adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquera de las Fórmulas (B)-(G) y (I)-(III):



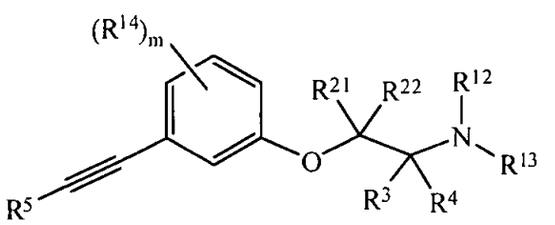
Fórmula (B)



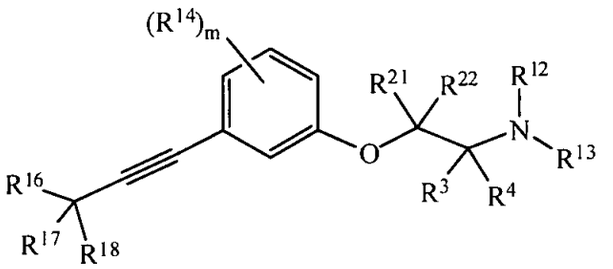
Fórmula (C)



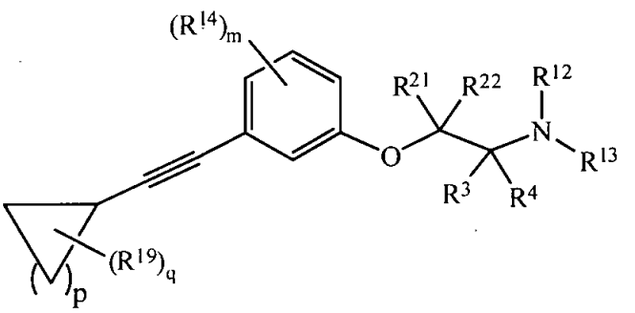
Fórmula (D)



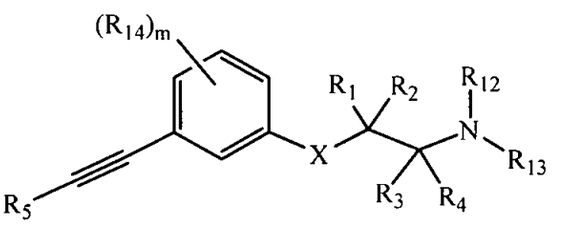
Fórmula (E)



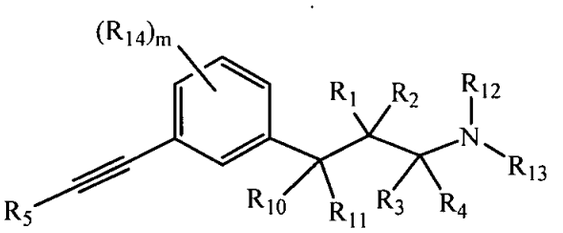
Fórmula (F)



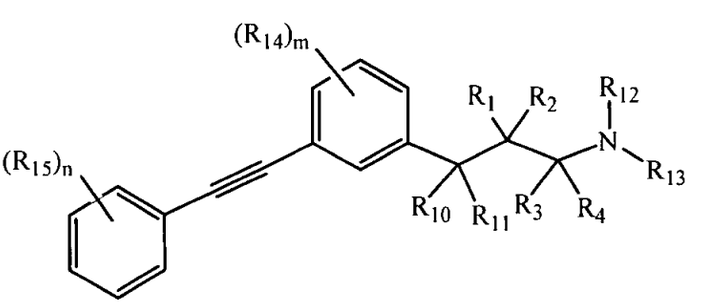
Fórmula (G)



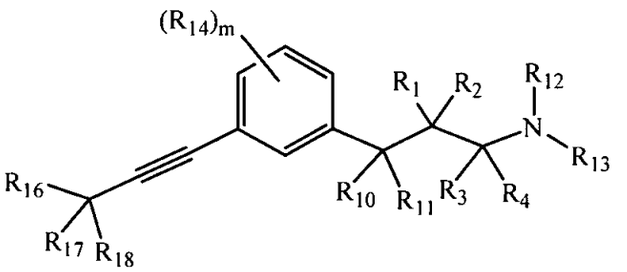
Fórmula (I)



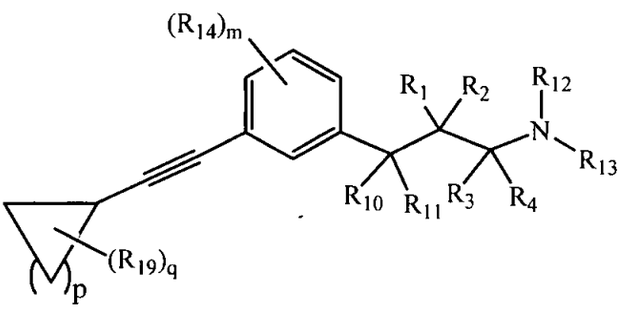
Fórmula (II)



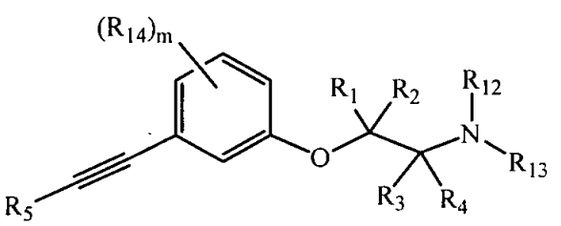
Fórmula (IIa)



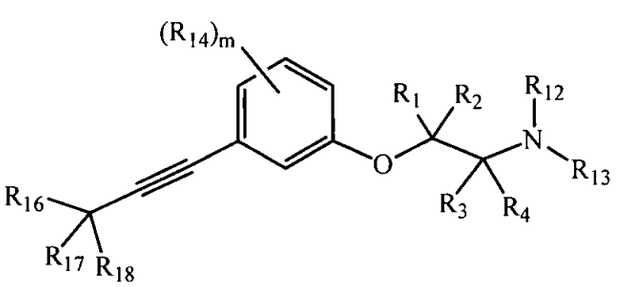
Fórmula (IIb)



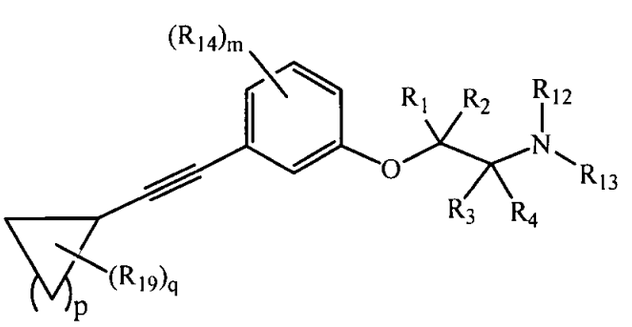
Fórmula (IIc)



Fórmula (III)



Fórmula (IIIa)



Fórmula (IIIb)

147

donde, las estructuras son como se definieron más arriba y aquí.

[00384] Una composición farmacéutica (por ejemplo para administración oral o administración por inyección, o dispositivos combinados, o para aplicación como gotas para ojos) puede estar en la forma un líquido o un sólido. Una composición farmacéutica liquida puede incluir, por ejemplo, uno o más de los siguientes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, preferiblemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijos que pueden servir como solvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes. Agentes antibacterianos; antioxidantes; agentes quelatantes, reguladores y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. Una preparación parentérica puede incluirse en ampollas, jeringas desechables o viales para dosis múltiples hechos de vidrio o plástico. La solución salina fisiológica se utiliza comúnmente como un excipiente, y una composición farmacéutica inyectable o una composición que es administrada de forma ocular es preferiblemente estéril.

[00385] Por lo menos un compuesto derivado de amina enlazada con alquinil fenilo puede ser administrado a un humano u otros vertebrados no humanos. En ciertas realizaciones, el compuesto sustancialmente puro, en cuanto contiene menos de 5% o menos de aproximadamente 1% o menos de aproximadamente 0.1%, de otras moléculas orgánicas pequeñas, tales como intermedios contaminantes o subproductos que se crean, por ejemplo, en una o más de las etapas de un método de síntesis en otras realizaciones, puede administrarse una combinación de uno o más compuestos derivados de amina enlazada con alquinil fenilo.

[00386] Un compuesto derivado de amina enlazada con alqunil fenilo puede ser administrado a un sujeto por cualquier medio adecuado incluyendo, por ejemplo, oralmente, parentéricamente, intraocularmente, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, vía intranasal (u otros métodos de administración a las membranas mucosas, por ejemplo, de la nariz, garganta y tubos bronquiales) o por administración local al ojo, o por un dispositivo intraocular o periocular. Los modos para administración local pueden incluir, por ejemplo, gotas para los ojos, inyección intraocular o inyección periocular. La inyección periocular involucra típicamente una inyección del inhibidor sintético de isomerización, esto es, el compuesto derivado de amina enlazada con alquinil fenilo bajo la conjuntiva o en el espacio de Tennon (por debajo del tejido fibroso subyacente al ojo). La inyección intraocular típicamente involucra la inyección del compuesto derivado de amina enlazada con alquinil fenilo en el vítreo. En ciertas realizaciones, las administraciones no invasivas, tales como gotas para ojo o formas de dosificación oral, o como un dispositivo combinado.

[00387] Un compuesto derivado de amina enlazada con alquinil fenilo puede ser formulado para administración utilizando vehículos farmacéuticamente aceptables (adecuados) o vehículos así como técnicas rutinariamente utilizadas en el arte. Un

vehículo farmacéuticamente aceptable o adecuado incluye un vehículo oftalmológicamente adecuado o aceptable. Un vehículo es seleccionado de acuerdo con la solubilidad del compuesto derivado de amina enlazada con alquinil fenilo. Composiciones oftalmológicas adecuadas incluyen aquellas que son administrables localmente al ojo, tales como gotas para ojos, inyecciones o similares. En el caso de gotas para el ojo, la formulación también puede incluir opcionalmente, por ejemplo, agentes oftalmológicamente compatibles tales como agentes isotónicos tales como cloruro de sodio, glicerina concentrada y similares; agentes reguladores tales como fosfato de sodio, acetato de sodio y similares; surfactantes tales como monooleato de poioxietilen sorbitan (también denominado como Polisorbato 80) , polioxilestearato 40, aceite de castor hidrógenado con polioxietileno, y similares. Agentes de estabilización tales como citrato de sodio, edentato de sodio y similares. Preservativos tales como cloruro de benzalconio, parabenos y similares; y otros ingredientes. Pueden emplearse preservativos, por ejemplo, a un nivel desde aproximadamente 0.001 hasta aproximadamente 1.0% peso/volumen. El pH de la formulación esta usualmente dentro del rango aceptable para formulaciones oftalmológicas como tales como dentro del rango de aproximadamente pH 4 a 8, o pH 5 a 7, o pH 6 a 7, o pH 4 a 7, o pH 5 a 8, o pH 6 a 8, o pH 4 A 6, o pH 5 a 6, o pH 7 a 8.

[00388] Para inyección, el compuesto derivado de amina enlazada con alquinil fenilo puede ser provisto en una solución salina grado inyección, en la forma de una solución de liposoma inyectable, un sistema de polímero de liberación lenta o similares. Las inyecciones intraoculares o perioculares son conocidas para los expertos en la técnica y se describen en numerosas publicaciones incluyendo, por ejemplo, Spaeth, Ed., *Ophthalmic Surgery: Principles of Practice*, W. B. Sanders Co., Philadelphia, Pa., 85-87, 1990.

[00389] Para administración de una composición que contiene al menos uno de los compuestos aquí descritos a través de una ruta mucosa, que incluye la administración a las vías nasales, garganta y vías respiratorias, la composición puede ser administrada en la forma de un aerosol. El compuesto puede estar en forma de líquido o polvo para la administración intramucosa. Por ejemplo, la composición puede ser administrada a través de un contenedor presurizado de aerosol con un propelente adecuado, tal como un propelente de hidrocarburo (por ejemplo, propano, butano, isobuteno. La composición puede ser administrada a través de un sistema de administración no presurizado tal como un nebúlizador o atomizador.

[00390] Las formas de dosificación orales adecuadas incluyen, por ejemplo, tabletas, píldoras, saquitos o cápsulas de gelatina dura o blanda, metil celulosa o de otro material adecuado fácilmente disoluble en el tracto digestivo. Pueden utilizarse vehículo sólidos no tóxicos adecuados que incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de

sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares (véase, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[00391] Los compuestos derivados de amina enlazada a alquinil fenilo descritos aquí pueden ser formulados para liberación sostenida o lenta. Tales composiciones pueden prepararse generalmente utilizando tecnología bien conocida y administrados mediante, por ejemplo, vía oral, periocular, intraocular, rectal o implante subcutáneo, o por implante en el sitio objetivo deseado. Las formulaciones de liberación sostenida pueden consistir de un agente disperso en una matriz transportadora y/o contenido dentro de un reservorio rodeado por una membrana de rata controlada. Los excipientes para uso dentro de las formulaciones son biocompatibles, y también pueden ser biodegradables; preferiblemente la formulación proporciona un nivel relativamente constante de liberación de componente activo. La cantidad de componente activo contenido dentro de una formulación de liberación sostenida depende del sitio de implantación, la rata y duración esperada de liberación, y la naturaleza de la condición que se va a tratar o prevenir.

[00392] La absorción de fármacos sistémica de un fármaco o composición administrada a través de una ruta ocular es conocida para los expertos en la técnica. (véase, por ejemplo, Lee et al., *Int. J. Pharm.* 233:1-18 (2002)). En una realización, un compuesto derivado de amina enlazada con alquinil fenilo es administrado mediante un método de administración ocular tópico (véase, por ejemplo, *Curr. Drug Metab.* 4:213-22 (2003)). La composición puede estar en la forma de una gota para ojos, pomada o ungüento o similares, tales como gotas acuosas para ojos, suspensiones oftálmicas acuosas, gotas para ojos no acuosas, y suspensiones oftálmicas no acuosas, geles, ungüentos oftálmicos etc. Para preparar un gel, por ejemplo, pueden utilizarse polímero de carboxilvinilo, metil celulosa, alginato de sodio, hidroxipropil celulosa, polímero de anhídrido etilen maleico y similares.

[00393] La dosis de la composición comprende por lo menos uno de los compuestos derivados de amina enlazada con alquinil fenilo aquí descritos y pueden diferir, dependiendo de la condición del paciente (por ejemplo, un humano), esto es, la etapa de la enfermedad, el estado general de salud, la edad, y otros factores que una persona experimentada en la técnica médica utilizará para determinar la dosis. Cuando la composición se usa en gotas para ojos, por ejemplo, puede aplicarse una o varias gotas por unidad de dosis, preferiblemente una o dos gotas (aproximadamente 50 µl por una gota), por una aproximadamente 6 veces al día.

[00394] Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas de una forma apropiada para la enfermedad que va a ser tratada (o prevenida) según se determine por personas experimentadas en las técnicas médicas. Una dosis apropiada y una duración y frecuencia adecuada de la administración serán determinadas por factores tales como la condición del paciente, el tipo y severidad de la enfermedad del

150

paciente, la forma particular del ingrediente activo y el método de administración. En general, una dosis y un régimen de tratamiento apropiados proporcionan la composición en una cantidad suficiente para proveer beneficio terapéutico y/o profiláctico (esto es, un resultado clínico mejorado, tal como revisiones más frecuentes completas o parciales, o condiciones libres de dolor más prolongadas y/o una supervivencia global, o una disminución de la severidad de los síntomas). Para uso profiláctico, una dosis debería ser suficiente para prevenir, retardar la aparición de, o disminuir la severidad de una enfermedad asociada con la neurodegeneración de células neuronales de la retina y/o degeneración de otras células de la retina maduras tales como las células RPE. Las dosis óptimas pueden ser determinadas generalmente utilizando modelos experimentales y/o pruebas clínicas. Las dosis óptimas puede depender de la masa del cuerpo, peso, o volumen de sangre del paciente.

[00395] La dosis de los compuestos derivados de amina enlazada con alquinil fenilo pueden seleccionarse adecuadamente dependiendo del estado clínico, condición y edad del sujeto, forma de dosificación y similares. En el caso de gotas para ojos, puede administrarse un compuesto derivado de amina enlazada con alquinil fenilo, por ejemplo desde aproximadamente 0.01 mg hasta 0.1 mg, o aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 25 mg, hasta aproximadamente 50 mg, hasta aproximadamente 90 mg por dosis individual. Las gotas para ojos pueden ser administradas una o más veces al día, según se requiera. En el caso de inyecciones, las dosis adecuadas pueden ser, por ejemplo, aproximadamente 0.001 mg, aproximadamente 0.001 mg, aproximadamente 0.01 mg, aproximadamente 0.1 mg hasta aproximadamente 10 mg, hasta aproximadamente 25 mg, hasta aproximadamente 50 mg, o hasta aproximadamente 90 mg del compuesto derivado de amina enlazada con alquinil fenilo, de una a siete veces por semana. En otras realizaciones, pueden administrarse aproximadamente 1.0 hasta aproximadamente 30 mg del compuesto derivado de amina enlazada con alquinil fenilo de una a siete veces por semana.

[00396] Las dosis orales pueden variar típicamente desde 1.0 hasta 1000 mg, de uno a cuatro veces o más, por día. Un rango de dosificación como ejemplo para administración oral va de 10 a 250 mg de una a tres veces por día. Si la composición es una formulación líquida, la composición comprende por lo menos 0.1% de compuesto activo en masa o peso particular (por ejemplo, de 1.0 a 1000 mg) por unidad de volumen de vehículo, por ejemplo, de aproximadamente 2% hasta aproximadamente 60%.

[00397] En ciertas realizaciones, al menos un compuesto de amina enlazada con alquinil fenilo descrito aquí puede ser administrado bajo condiciones y en un tiempo que inhiba o prevenga la adaptación a la oscuridad de las células fotorreceptoras de bastoncillo. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra a un sujeto al menos

151

30 minutos (media hora), 60 minutos (una hora), 90 minutos (1,5 horas), o 120 minutos (2 horas) antes de dormir. En ciertas realizaciones el compuesto puede ser administrado durante la noche antes de que el sujeto se duerma. En otras realizaciones, puede bloquearse un estímulo lumínico o retirarse durante el día o bajo condiciones lumínicas normales colocando el sujeto en un ambiente en el cual se retira la luz, tal como colocar el sujeto en un cuarto oscuro o aplicando una máscara al ojo sobre los ojos del sujeto. Cuando el estímulo de luz es eliminado de tal manera o por otros medios contemplados en la técnica, el agente puede ser administrado antes de dormir.

[00398] Las dosis de los compuestos que pueden ser administrados para prevenir o inhibir la adaptación oscura de una célula fotorreceptora de bastoncillo pueden ser seleccionados adecuadamente dependiendo del estado clínico, condición y edad del sujeto, forma de dosificación y similares. En el caso de gotas para ojos, el compuesto (o la composición que comprende el compuesto) pueden ser administrados, por ejemplo, desde aproximadamente 0.01mg, aproximadamente 0.1 mg, o aproximadamente 1 mg, hasta aproximadamente 25 mg, hasta aproximadamente 50 mg, hasta aproximadamente 90 mg por dosis individual. En el caso de inyecciones , las dosis adecuadas pueden ser, por ejemplo, aproximadamente 0.0001 mg, aproximadamente 0.001 mg, aproximadamente 0.01 mg, o aproximadamente 0.1 mg hasta aproximadamente 10 mg, hasta aproximadamente 25 mg, hasta aproximadamente 50 mg, o hasta aproximadamente 90 mg del compuesto, administradas cualquier número de días entre uno a siete días por semana antes de dormir o antes de retirar el sujeto de todas las fuentes de luz. En ciertas otras realizaciones, para la administración del compuesto por gotas para ojos o inyección, la dosis entra entre 1-10 mg (compuestos)/kg (peso corporal del sujeto) (esto es, por ejemplo, 80-800 mg totales por dosis para un sujeto que pesa 80 kg). En otras realizaciones, aproximadamente 1.0 hasta aproximadamente 30mg del compuesto pueden ser administrados de una a siete veces por semana. Las dosis orales pueden variar típicamente desde aproximadamente 1.0 hasta aproximadamente 1000 mg, administrándose cualquier número de días entre uno a siete días por semana. Un rango de dosificación a manera de ejemplo para administración oral es desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 800 mg una vez por día antes de ir a dormir. En otras realizaciones, la composición puede ser administrada por administración intravítrea.

[00399] También se proporcionan métodos para manufacturar los compuestos y composiciones farmacéuticas aquí descritas. Una composición que comprende un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos derivados de amina enlazada con alquinil fenilo aquí descritos puede prepararse sintetizando el compuesto de acuerdo con uno de los métodos aquí descritos o practicados en la técnica y luego formulando el compuesto con un

vehículo farmacéuticamente aceptable. La formulación de la composición será apropiada y dependerá de diversos factores, incluyendo pero no limitándose a, por ejemplo, la ruta de administración, dosis y estabilidad del compuesto.

[00400] Otras realizaciones y usos serán evidentes para los expertos en la técnica a la luz de las presentes divulgaciones. Los siguientes ejemplos se proveen únicamente como ilustrativos de diversas realizaciones y no estarán restringidos para limitar la invención de ninguna manera.

[00401] Mientras que las realizaciones preferidas de la presente invención han sido mostrada y descritas aquí, será obvio para las personas experimentadas en la técnica que tales realizaciones son provistas a manera de ejemplo únicamente. Numerosas variaciones, cambios y sustituciones serán evidentes ahora para aquellos expertos en la técnica sin apartarse de la invención. Se entenderá que diversas alternativas de las realizaciones de la invención aquí descritas pueden emplearse en la práctica de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes sean cubiertos por las mismas.

EJEMPLOS

[00402] A menos que se indique otra cosa, los reactivos y solventes fueron usados tal como se recibieron de los proveedores comerciales. Los solventes anhidros y el material de vidrio secado al horno fueron utilizados para las transformaciones sintéticas consideradas generalmente como sensibles a la humedad y/o oxígeno. La cromatografía de columna instantánea y la cromatografía de capa delgada (TLC) fueron llevadas a cabo sobre sílica gel a menos que se especifique otra cosa. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones y carbono fueron obtenidos en un Varian VnmrS 400 a 400 MHz para los protones y 100 MHz para el carbono, o en espectrofotómetro Bruker AMX 500 o 300 a 500 o 300 MHz para protones y 125 o 75 MHz para carbono, según se anote. Los espectros están dados en ppm ((δ)) y las constantes de acoplamiento, J, se reportan en Hertz. Para los espectros de protones se utilizó tetrametilsilano como un estándar interno o se utilizo el pico del solvente como pico de referencia. Para los espectros de carbono se utilizó el pico del solvente como referencia. Los análisis de HPLC quiral fueron obtenidos utilizando una columna Chiralpak IA (4.6 mm x 250 mm, 5μ) con detección por arreglo de diodos. La rata de flujo fue 1 mL/min.

MÉTODOS ANALÍTICOS POR HPLC

Método 001A

Columna: YMC ODA-A (150 mm × 4.6 mm × 5 μ)
Rata de flujo: 1.2 mL/min
Volumen de inyección: 10 μL
Temperatura de horno de columna 30 °C
Temperatura de celda: 40 °C
Longitud de onda: Dual 220 nm & 254 nm

Ancho de banda: 4 nm
Fase móvil:
A: 0.05 % TFA En agua.
B: 0.05 % TFA en Acetonitrilo.
Tiempo de recorrido: 10 min.
Programa de gradiente.

Tiempo (min)	Flujo	%A	%B
0.0	1.2	90	10
5.0	1.2	20	80
7.0	1.2	20	80
7.01	1.2	90	10
10.0	1.2	90	10

Diluyente: Acetonitrilo: Agua(1:1) 0.05 % TFA

Método 002A

Columna: YMC ODA-A (150 mm × 4.6 mm × 5 µ)
Rata de flujo: 1.2 mL/min
Volumen de inyección: 10 µL
Temperatura de horno de columna 30 °C
Temperatura de celda: 40 °C
Longitud de onda: Dual 220 nm & 254 nm
Ancho de banda: 4 nm
Fase móvil:
A: 0.05 % TFA En agua.
B: 0.05 % TFA en Acetonitrilo.
Tiempo de recorrido: 10 min.
Programa de gradiente.

Tiempo (min)	Flujo	%A	%B
0.0	1.2	100	0
5.0	1.2	50	50
7.0	1.2	50	50
7.01	1.2	100	0
10.0	1.2	100	0

Diluyente: Acetonitrilo: Agua (1:1) 0.05 % TFA

Método 003A

Columna: YMC ODA-A (150 mm × 4.6 mm × 5 µ)
Rata de flujo: 1.2 mL/min
Volumen de inyección: 10 µL
Temperatura de horno de columna 30 °C
Temperatura de celda: 40 °C
Longitud de onda: Dual 220 nm & 254 nm
Ancho de banda: 4 nm

Fase móvil:
A: 0.05 % TFA En agua.
B: 0.05 % TFA en Acetonitrilo.
Tiempo de recorrido: 10 min.
Programa de gradiente.

Tiempo (min)	Flujo	%A	%B
0.0	1.2	50	50
5.0	1.2	0	100
7.0	1.2	0	100
7.01	1.2	50	50
10.0	1.2	50	50

Diluyente: Acetonitrilo: Agua (1:1) 0.05 % TFA

Métodos preparativos

Método 001P

Columna: YMC ODA-A (500 mm ×30 mm × 10 µ)
Rata de flujo: 30 mL/min
Volumen de inyección: 5 mL
Temperatura de horno de columna: Ambiente
Longitud de onda: Dual 220 nm
Fase móvil:
A: 0.05 % TFA en agua.
B: 0.05 % TFA en acetonitrilo
Tiempo de recorrido: 10 min.
Programa de gradiente.

Tiempo (min)	Flujo	%A	%B
0.0	30	90	10
5.0	30	90	10
25	30	20	80
35	30	80	80

Solventes para preparación de las muestras: Metanol, Acetonitrilo, Acetonitrilo:Metanol (1:1)

Método 003P

Columna: YMC ODA-A (500 mm × 30 mm × 10 µ)
Rata de flujo: 30 mL/min
Volumen de inyección: 5 mL
Temperatura de horno de columna Ambiente
Longitud de onda: Dual 220 nm
Fase móvil:
A: 0.05 % TFA En agua.
B: 0.05 % TFA en Acetonitrilo

755

Tiempo de recorrido: 10 min.
Programa de gradiente.

Tiempo (min)	Flujo	%A	%B
0.0	30	50	50
5.0	30	50	50
25	30	100	100
35	30	100	100

Solventes para preparación de las muestras: Metanol, Acetonitrilo, Acetonitrilo:Metanol(1:1)

Método 004P

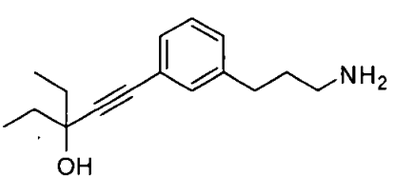
Columna: YMC ODA-A (500 mm × 30 mm × 10 µ)
Rata de flujo: 30 mL/min
Volumen de inyección: 5 mL
Temperatura de horno de columna Ambiente
Longitud de onda: Dual 220 nm
Fase móvil:
A: agua.
B: Acetonitrilo
Tiempo de recorrido: 10 min.
Programa de gradiente.

Tiempo (min)	Flujo	%A	%B
0.0	30	90	10
5.0	30	90	10
25	30	20	80
35	30	80	80

Solventes para preparación de las muestras: Metanol, Acetonitrilo, Acetonitrilo:Metanol(1:1)

EJEMPLO 1

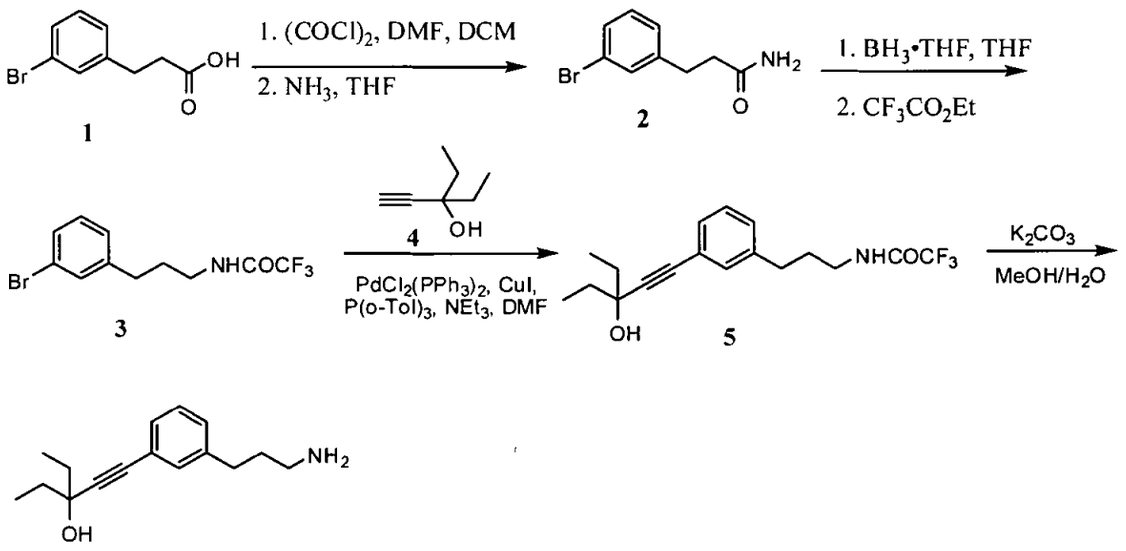
PREPARACIÓN DE 1-(3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)-3-ETILPENT-1-IN-3-OL



[00403] 1-(3-(3-Aminopropil) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 1:

ESQUEMA 1

156



[00404] **Etapa 1:** A una solución agitada de ácido 3-(3-bromofenil)propanóico (**1**) (25.0 g, 109.1 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) se agregó cloruro de oxalilo (27.7 g, 218.3 mmol) seguido por DMF (2 gotas). La solución fue agitada a temperatura ambiente. La mezcla resultante se efectuó concentración bajo presión reducida para dar el cloruro de ácido crudo que se usó de inmediato en la reacción siguiente.

[00405] **Etapa 2:** El material crudo fue disuelto en THF anhidro (150 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se hizo burbujear gas amoniaco en la solución por 3-4 minutos y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida. $NaHCO_3$ saturado (100 ml) se agregó al residuo y la mezcla fue extraída con EtOAc (2 X 200 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y se efectuó concentración bajo presión reducida para dar amida **2** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (23.9 g, 96%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 (s, 1H), 7.35 (dt, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 6.75 (br s, 1H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

[00406] **Etapa 3:** A una solución enfriada con hielo de amida **2** (23.85 g, 104.6 mmol) en THF anhidro (250 ml) se agregó BH_3·THF (209 ml de una solución 1.0 M en THF, 209 mmol). La solución fue calentada hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción fue detenida mediante la adición lenta de 6 N HCl hasta que el pH 1 fue alcanzado. La solución fue agitada entonces a temperatura ambiente durante 4 h. tiempo en el cual el pH fue ajustado a >10 con la adición de NaOH acuoso al 50%. La solución fue extraída con EtOAc (2 X 250 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, con secado sobre Na_2SO_4 y se efectuó concentración bajo presión reducida para dar la amina cruda que se usó de inmediato en la reacción siguiente.

[00407] **Etapa 4:** 3-(3-bromofenil)propan-1-amina cruda (ca. 104.6 mmol) se agitó con trifluoroacetato de etilo (30 ml) durante la noche. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (20% EtOAc-

157

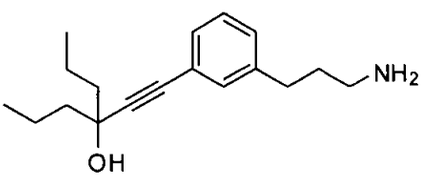
hexanos) dio trifluoroacetamida **3.** Rendimiento (21.1 g, 62%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (dt, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 3.16 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.77 (quint., *J* = 7.2 Hz, 2H).

[00408] **Etapa 5:** A una solución desgasificada de *N*-(3-(3-bromofenil)propil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**3**) (0.930 g, 3 mmol) y 3-etilpent-1-in-3-ol (**4**) (0.670 g, 6 mmol) en trietilamina (4 mL) y DMF (12 mL) se agregó $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.053 g, 0.075 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (0.046 g, 0.15 mmol), y CuI (0.014 g, 0.075 mmol). La mezcla resultante fue desgasificada y agitada bajo argón a 90 °C durante 6 h. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y luego concenrada bajo presión reducida y se diluyó con EtOAc (100 mL) y agua (70 mL). Después de agitación vigorosa, las capas fueron separadas. La capa orgánica fue tratada con carbón, con secado sobre $MgSO_4$, se efectuó filtración, y se efectuó concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de columna instantánea (7 a 60% EtOAc-hexanos en gradiente) dio *N*-(3-(3-(3-etil-3-hidroxipentil) fenil)propil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**5**) en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.663 g, 65%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 7.17-7.28 (m, 4H), 5.11 (s, 1H), 3.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.53-1.67 (m, 4H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

[00409] **Etapa 6:** *N*-(3-(3-(3-etil-3-hidroxipentil) fenil)propil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**5**) (0.660 g, 1.93 mmol) se disolvió en MeOH (15 mL), y se agregó una solución acuosa de K_2CO_3 (0.42 g en 3 mL agua, 3.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 45 °C durante 4 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y se diluyó con EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). Después de agitación vigorosa, las capas fueron separadas. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4, se efectuó filtración, y se efectuó concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de columna instantánea (72:8:20 a 90:10:0 EtOAc/7 M NH_3 en MeOH/hexanos) dio el Ejemplo **1** en forma de un aceite claro. Rendimiento (0.421 g, 89%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15-7.26 (m, 4H), 5.11 (s, 1H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (t , *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.55-1.65 (m, 6H), 1.39 (br s, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H).

EJEMPLO 2

PREPARACIÓN DE 4-((3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL



[00410] 4-((3-(3-Aminopropil) fenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo el método

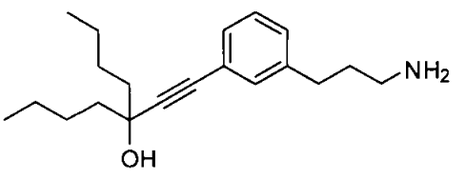
descrito en el Ejemplo **1**.

[00411] **Etapa 1:** El acoplamiento de 4-etinilheptan-4-ol con el Bromuro **3** dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite claro. Rendimiento (0:103 g, 31%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 7.18-7.29 (m, 4H), 3.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.53-1.67 (m, 8H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

[00412] **Etapa 2:** A una solución de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propil)acetamida (0.1 g, 0.27 mmol) en MeOH (3 mL) se agregó NH4OH concentrado (7 mL) y la solución fue agitada a temperatura ambiente. El solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo fue extraído dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, con secado sobre Na_2SO_4 y se efectuó concentración bajo presión reducida para dar el Ejemplo **2** en forma de un aceite claro. Rendimiento (0.079 g, 100%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14-7.26 (m, 4H), 5.12 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 2.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.42-1.63 (m, 12H), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

EJEMPLO 3

PREPARACIÓN DE 5-((3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)ETINIL)NONAN-5-OL



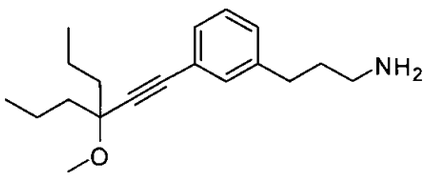
[00413] 5-((3-(3-Aminopropil) fenil)etinil)nonan-5-ol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **1**.

[00414] **Etapa 1:** El acoplamiento de 3-etinilnonan-5-ol con el Bromuro **3** dio *N*-(3-(3-(3-butil-3-hidroxihept-1-inil) fenil)propil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.346 g, 22%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.14-7.26 (m, 4H), 5.11 (s, 1H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (m, 2H), 1.43-1.62 (m, 14H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

[00415] **Etapa 2:** La desprotección de *N*-(3-(3-(3-butil-3-hidroxihept-1-inil) fenil)propil)-2,2,2-trifluoroacetamida dio el Ejemplo **3** en forma de un aceite amarillo claro. Rendimiento (0.219 g, 84%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22-7.26 (m, 1H), 7.14-7.17 (m, 3H), 5.11 (s, 1H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.25-1.62 (m, 14H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

EJEMPLO 4

PREPARACIÓN DE 3-(3-(3-METOXI-3-PROPILHEX-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



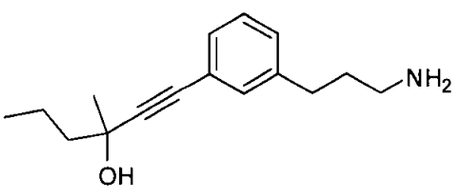
[00416] 3-(3-(3-Metoxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **1**.

[00417] **Etapa 1:** El acoplamiento de 4-etinil-4-metoxiheptano con el Bromuro **3** dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-metoxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite amarillo claro. Rendimiento (0.596 g, 93%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.18-7.29 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.14-3.20 (m, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.64 (t, *J* = 8.4 Hz, 4H), 1.34-1.44 (m, 4H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

[00418] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-metoxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propil)acetamida dio el Ejemplo **4** en forma de un aceite claro. Rendimiento (0.341 g, 93%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27-7.18 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.56-1.66 (m, 6H), 1.32-1.44 (m, 6H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

EJEMPLO 5

PREPARACIÓN DE 1-(3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)-3-METILHEX-1-IN-3-OL



[00419] 1-(3-(3-Aminopropil) fenil)-3-metilhex-1-in-3-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **1**.

[00420] **Etapa 1:** El acoplamiento de 3-metilhex-1-in-3-ol con el Bromuro **3** dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3-metilhex-1-inil) fenil)propil)acetamida con contaminación de un dímero del alquino. Rendimiento (0.699 g, >100%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, 3H), 5.29 (s, 1H), 3.17 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.76 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.48-1.61 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

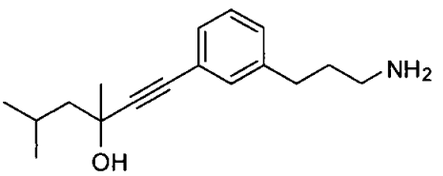
[00421] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3-metilhex-1-inil) fenil)propil)acetamida seguido por la purificación por cromatografía instantánea

160

(72:8:20 a 90:10:0 EtOAc/7 M NH_3 en MeOH/hexanos) dio el Ejemplo **5** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.371 g, 76%, dos etapas): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.14-7.18 (m, 3H), 5.29 (br s, 1H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.41-1.62 (m, 6H), 1.39 (s, 3H), 1.34 (br s, 2H), 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

EJEMPLO 6

PREPARACIÓN DE 1-(3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)-3,5-DIMETILHEX-1-IN-3-OL



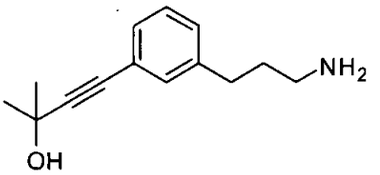
[00422] 1-(3-(3-Aminopropil) fenil)-3,5-dimetilhex-1-in-3-ol se preparó siguiendo la descripción usada en el Ejemplo **2**.

[00423] **Etapa 1**: El acoplamiento de 3,5-dimetilhex-1-in-3-ol con el Bromuro **3** siguiendo el método descrito en el Ejemplo **2** (excepto que el alquinol se agregó después de desgasificar) dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3,5-dimetilhex-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.287 g, 40%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (br s, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 3H), 5.25 (s, 1H), 3.16 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.90-1.96 (m, 1H), 1.76 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[00424] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3,5-dimetilhex-1-inil) fenil)propil)acetamida siguiendo el método del Ejemplo **2** excepto que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche dio el Ejemplo **6** en forma de un aceite claro. Rendimiento (0.141 g, 72%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14-7.27 (m, 4H), 5.25 (s, 1H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.93 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 1.60 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.54 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.35 (br s, 2H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

EJEMPLO 7

PREPARACIÓN DE 4-(3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)-2-METILBUT-3-IN-2-OL



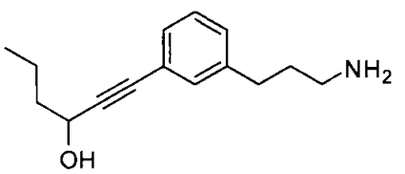
[00425] 4-(3-(3-Aminopropil) fenil)-2-metilbut-3-in-2-ol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **2**.

[00426] **Etapa 1**: El acoplamiento de 2-metilbut-3-in-2-ol con el Bromuro **3** en THF sin el uso de tri-*o*-tolilfosfina dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil) fenil)propil)acetamida. Rendimiento (0.5 g, 81%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.17-7.28 (m, 4H), 3.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

[00427] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil) fenil)propil)acetamida seguido por la purificación por cromatografía instantánea (72:8:20 a 90:10:0 EtOAc/7 M NH_3 en MeOH/hexanos en gradiente) dio el Ejemplo **7** en forma de un aceite amarillo claro. Rendimiento (0.212 g, 62%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14-7.26 (m, 4H), 5.41 (br s, 1H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47-2.50 (m, 2H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.36 (br s, 2H).

EJEMPLO 8

PREPARACIÓN DE 1-(3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)HEX-1-IN-3-OL



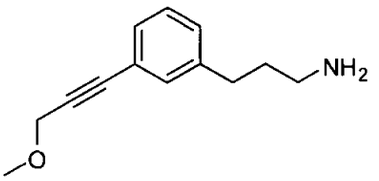
[00428] 1-(3-(3-Aminopropil) fenil)hex-1-in-3-ol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **7**.

[00429] **Etapa 1**: El acoplamiento de hex-1-in-3-ol con el Bromuro **3** dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxihex-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.271 g, 26%).

[00430] **Etapa 2**: La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxihex-1-inil) fenil)propil)acetamida dio el Ejemplo **8** en forma de un sólido color bronce. Rendimiento (0.086 g, 45%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16-7.26 (m, 4H), 5.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.41 (dt, J = 6.4, 5.2 Hz, 1H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47-2.49 (m, 2H), 1.38-1.64 (m, 8H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

EJEMPLO 9

PREPARACIÓN DE 3-(3-(3-METOXIPROP-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



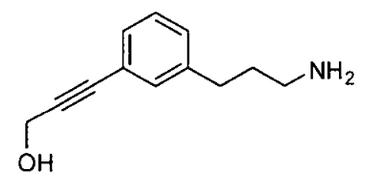
[00431] 3-(3-(3-Metoxiprop-1-inil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **7**.

[00432] **Etapa 1**: El acoplamiento de 3-metoxiprop-1-ino con el Bromuro **3** dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-metoxiprop-1-inil) fenil)-propil)acetamida en forma de un aceite amarillo claro. Rendimiento (0.193 g, 32%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.21-7.31 (m, 4H), 4.30 (s, 2 H), 3.31 (s, 3H), 3.16 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.77 (quint, J = 7.2 Hz, 2 H).

[00433] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-metoxiprop-1-inil) fenil)propil)acetamida dio el Ejemplo **9** en forma de un aceite claro. Rendimiento (0.069 g, 54%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.19-7.28 (m, 4H), 4.29 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (m, 2H), 1.56-1.63 (m, 2H), 1.36 (br s, 2H).

EJEMPLO 10

PREPARACIÓN DE 3-(3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)PROP-2-IN-1-OL



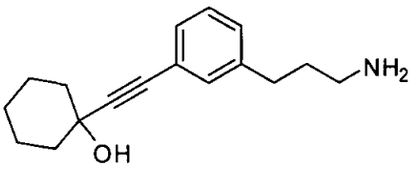
[00434] 3-(3-(3-Aminopropil) fenil)prop-2-in-1-ol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **7**.

[00435] **Etapa 1**: El acoplamiento de prop-2-in-1-ol con el Bromuro **3** dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxiprop-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite amarillo claro. Rendimiento (0.148 g, 26%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (br s, 1H), 7.19-7.29 (m, 4H), 5.28 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t , J = 7.6 Hz, 2H), 1.76 (q, J = 7.6 Hz, 2H).

[00436] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxiprop-1-inil) fenil)propil)acetamida dio el Ejemplo **10** en forma de un aceite claro. Rendimiento (0.073 g, 76%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.17-7.27 (m, 4H), 5.28 (br s, 1H), 4.27 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (m, 2H), 1.52-1.63 (m, 4H).

EJEMPLO 11

PREPARACIÓN DE 1-((3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)ETINIL)CICLOHEXANOL



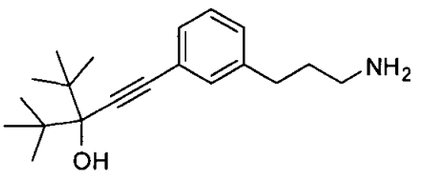
[00437] 1-((3-(3-Aminopropil) fenil)etinil)ciclohexanol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **7**.

[00438] **Etapa 1**: El acoplamiento de 1-etinilciclohexanol con el Bromuro **3** dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-((1-hidroxiciclohexil)etinil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.205 g, >100%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 3H), 5.37 (s, 1H), 3.16 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.15-1.83 (m, 12H).

[00439] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-((1-hidroxiciclohexil)etinil) fenil)propil)acetamida dio el Ejemplo **11** en forma de un sólido amarillo claro. Rendimiento (0.13 g, 87%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14-7.26 (m, 4H), 5.37 (s, 1H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (m, 2H), 1.15-1.83 (m, 14H).

EJEMPLO 12

PREPARACIÓN DE 1-(3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)-3-TERT-BUTIL-4,4-DIMETILPENT-1-IN-3-OL



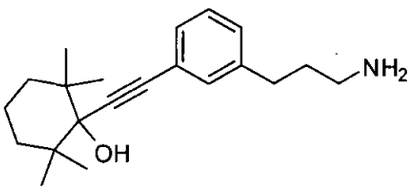
[00440] 1-(3-(3-Aminopropil) fenil)-3-tert-butil-4,4-dimetilpent-1-in-3-ol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **7**.

[00441] **Etapa 1**: El acoplamiento de 3-*tert*-butil-4,4-dimetilpent-1-in-3-ol con el Bromuro **3** dio *N*-(3-(3-(3-tert-butil-3-hidroxi-4,4-dimetilpent-1-inil) fenil)propil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.15 g, 67%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.27 (t, 7.6 Hz, 1H), 7.18-7.21 (m, 3H), 4.92 (s, 1H), 3.18 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.15 (br s, 18H).

[00442] **Etapa 2:** La desprotección de *N*-(3-(3-(3-tert-butil-3-hidroxi-4,4-dimetilpent-1-inil) fenil)propil)-2,2,2-trifluoroacetamida siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo **7**, excepto que el producto fue purificado por cromatografía instantánea (10% 7 M NH_3 en MeOH-EtOAc), dio el Ejemplo **12** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.102 g, 90%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16-7.27 (m, 4H), 4.92 (s, 1H), 2.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.56 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.52 (br s, 2H), 1.14 (s, 18H).

EJEMPLO 13

PREPARACIÓN DE 1-((3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)ETINIL)-2,2,6,6-TETRAMETILCICLOHEXANOL



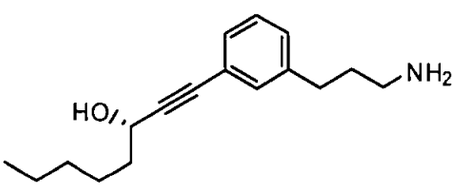
[00443] 1-((3-(3-Aminopropil) fenil)etinil)-2,2,6,6-tetrametilciclohexanol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **7**.

[00444] **Etapa 1**: El acoplamiento de 1-etinil-2,2,6,6-tetrametilciclohexanol con el Bromuro **3** dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-((1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilciclohexil)etinil) fenil)propil)acetamida en forma de una espuma pardo claro. Rendimiento (0.192 g, 84%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18-7.23 (m, 3H), 4.92 (s, 1H), 3.18 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 1.22-1.50 (m, 6H), 1.14 (s, 6 H), 1.04 (s, 6H).

[00445] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-((1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilciclohexil)etinil) fenil)propil)acetamida se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo **7**, excepto que el producto fue purificado por cromatografía instantánea (10% 7 M NH_3 en MeOH-EtOAc). Ejemplo **13** se aisló en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.016 g, 73%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15-7.27 (m, 4H), 4.92 (s, 1H), 2.57 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26-1.66 (m, 10H), 1.14 (s, 6H), 1.04 (s, 6H).

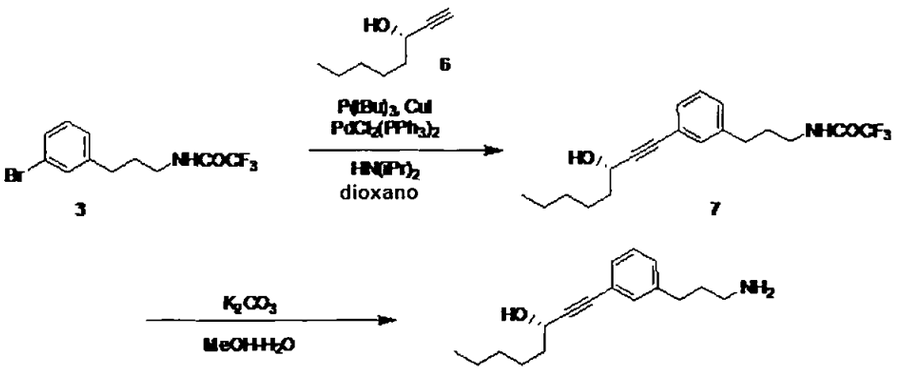
EJEMPLO 14

PREPARACIÓN DE *(S)*-1-(3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)OCT-1-IN-3-OL



[00446] *(S)*-1-(3-(3-Aminopropil) fenil)oct-1-in-3-ol I se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 2

ESQUEMA 2



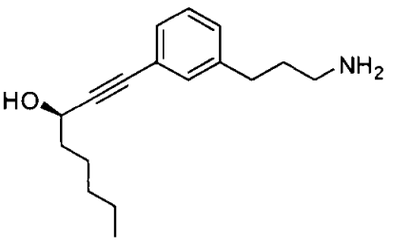
[00447] **Etapa 1:** Un matraz secado en estufa fue cargado con *N*-(3-(3-bromofenil)propil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**3**) (0.507 g, 1.63 mmol), *(R)*-octin-3-ol (**6**) (0.33 mL, 2.26 mmol), CuI (0.0090 g, 0.047 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.0430 g, 0.06 mmol), diisopropilamina (0.34 mL, 2.4 mmol) y dioxano anhidro (2 mL). El matraz fue colocado alternativamente bajo vacío y luego argón por tres veces. $P(^tBu)_3$ (0.1 mL, 1.0 M solución en dioxano, 0.1 mmol) se agregó, y el matraz fue colocado bajo vacío y luego argón una vez más. La mezcla se calentó a 45 °C bajo argón por 17 h. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc, se efectuó filtración a través de un pequeño lecho de Celite y sílica gel, y se efectuó concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de columna instantánea (20 a 80% EtOAc-hexanos en gradiente) dio el alquino **7** en forma de un aceite pardo (0.215 g, 37%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 9.40 (br s, 1H), 7.18-7.28 (m, 4H), 5.37 (d, *J* = 5.7, 1H), 4.39 (dt, *J* = 6.4, 5.7 Hz, 1H), 3.16 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.76 (quint, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.58-1.65 (m, 2H), 1.37-1.45 (m, 2H), 1.24-1.30 (m, 4H), 0.85 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[00448] **Etapa 2: El alquino 7** (0.206 g, 0.58 mmol) se disolvió en MeOH (15 mL). H_2O (1.5 mL) y K_2CO_3 (0.200 g, 1.45 mmol) fueron añadidos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y el residuo se disolvió en ~10% MeOH-EtOAc, con secado sobre Na_2SO_4, se efectuó filtración se efectuó filtración a través de un tapón de algodón y luego se efectuó concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (90 a 100% EtOAc-hexanos; luego 10% 7 M NH_3 en MeOH-EtOAc) dio el Ejemplo **14** en forma de un aceite amarillo claro (0.154 g, cuant.). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) □7.16-7.26 (m, 4H), 4.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.61-2.67 (m, 4H), 1.70-1.80 (m, 4H), 1.50-1.53 (m, 2H), 1.34-1.39 (m, 4H), 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). ESI MS *m/z* 242.27 $[M + H - H_2O]^+$.

EJEMPLO 15

PREPARACIÓN DE (*R*)-1-(3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)OCT-1-IN-3- OL

166



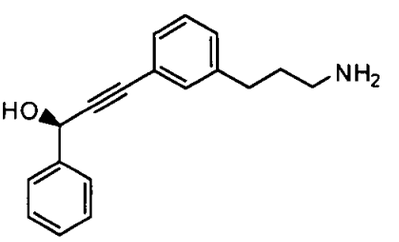
[00449] (*R*)-1-(3-(3-Aminopropil) fenil)oct-1-in-3-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **14**.

[00450] **Etapa 1:** El acoplamiento de (*R*)-oct-1-in-3-ol con el Bromuro **3** dio (*R*)-2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxioct-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.292 g, 41%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 3H), 5.36 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.40 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.16 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.76 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.16-1.65 (m, 8H), 0.86 (m, 3H).

[00451] **Etapa 2:** La desprotección de (*R*)-2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxioct-1-inil) fenil)propil)acetamida siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo **2** excepto que el producto fue purificado por cromtografía instantánea (72:8:20 a 90:10:0 EtOAc/7 M NH_3 en MeOH/hexanos en gradiente) dio el Ejemplo **15** en forma de un aceite amarillo claro. Rendimiento (0.119 g, 56%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16-7.27 (m, 4H), 5.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.39 (dt, *J* = 5.2, 6.4 Hz, 1H), 2.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (t obs, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.55-1.65 (m, 4H), 1.25-1.43 (m, 8H), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

EJEMPLO 16

PREPARACIÓN DE (*R*)-3-(3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)-1-FENILPROP-2-INOL



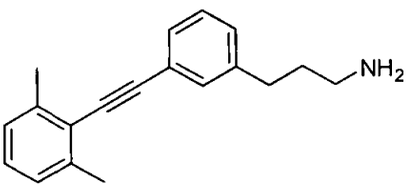
[00452] (*R*)-3-(3-(3-Aminopropil) fenil)-1-fenilprop-2-inol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **15**.

[00453] **Etapa 1**: El acoplamiento de *N*-(3-(3-bromofenil)propil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**3**) con *(S)*-3-fenilpropin-3-ol dio (*R*)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(3-hidroxi-3-fenilprop-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite pardo (0.202 g; con contaminación de un dímero del alquino). El producto fue usado en la siguiente etapa de la síntesis sin purificación.

[00454] **Etapa 2**: La desprotección de (*R*)-2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3-fenilprop-1-inil) fenil)propil)acetamida y la purificación por cromatografía instantánea dio el Ejemplo **16** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.079 g, 53%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) □7.56-7.59 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (dt, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 2.59-2.65 (m, 4H), 1.75 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H). ESI MS *m/z* 266.27 $[M + H]^+$.

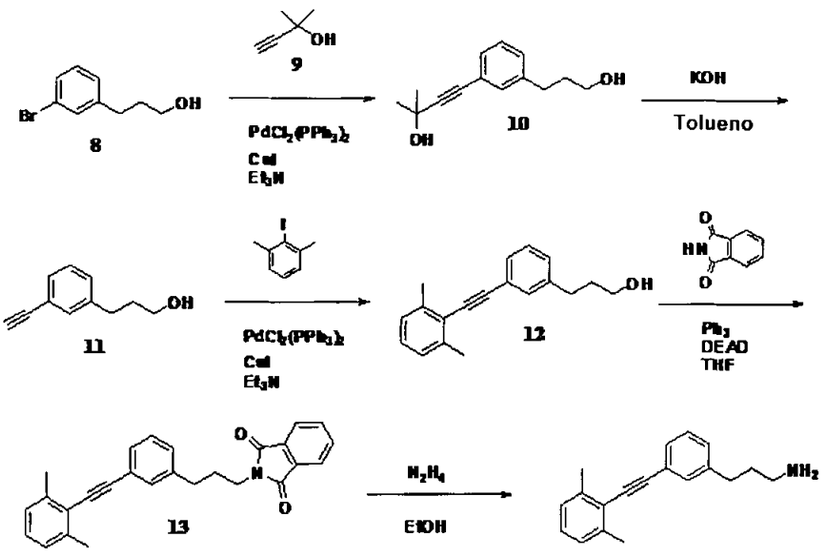
EJEMPLO 17

PREPARACIÓN DE 3-(3-((2,6-DIMETILFENIL)ETINIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



[00455] 3-(3-((2,6-Dimetilfenil)etinil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 3:

ESQUEMA 3



[00456] **Etapa 1:** A una solución desgasificada de 3-(3-bromofenil)propan-1-ol (**8**) (0.95 g, 4.5 mmol) y 2-metil-3-butin-2-ol (**9**) (1.6 mL, 16 mmol) en trietilamina (25 mL) se agregó $PdCl_2(PPh_3)_3$ (0.095 g, 0.14 mmol) y CuI (0.027 g, 0.14 mmol). La mezcla resultante fue desgasificada y agitada bajo argón a 70 °C durante15 h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y se diluyó con EtOAc (50 mL). La solución fue filtrada a través de papel de filtro, se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), con secado sobre Na_2SO_4 y se efectuó concentración bajo presión reducida.

La purificación por cromatografía instantánea (10 a 100% EtOAc-hexanos en gradiente) dio 4-(3-(3-hidroxipropil) fenil)-2-metilbut-3-in-2-ol (**10**) en forma de un aceite pardo claro: Rendimiento (0.78 g, 80%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29-7.18 (m, 4H), 5.46 (s, 1H), 4.48 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.38 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.66-1.73 (m, 2H), 1.46 (s, 6H).

[00457] **Etapa 2:** A una solución de 4-(3-(3-hidroxipropil) fenil)-2-metilbut-3-in-2-ol (**10**) (0.750 g, 3.4 mmol) en tolueno (50 mL) se agregó KOH pulverizado (0.390 g, 7 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 45 min, se efectuó concentración bajo presión reducida a 10-15 mL y se diluyó con EtOAc (100 mL). La solución fue lavada con agua (2X100 mL) y salmuera (50 mL), con secado sobre $MgSO_4$ y se efectuó concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea dio 3-(3-etinilfenil)propan-1-ol (**11**) en forma de un aceite pardo claro. Rendimiento (0.272 g, 49%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24-7.32 (m, 4H), 4.49 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.39 (dt, J = 6.4, 5.6 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.66-1.73 (m, 2H).

[00458] **Etapa 3:** A una solución desgasificada de 3-(3-etinilfenil)propan-1-ol (**11**) (0.270 g, 1.7 mmol) y 2-yodo-1,3-dimetilbenceno (0.392 g, 1.7 mmol) en trietilamina (10 mL) se agregó $PdCl_2(PPh_3)_3$ (0.036 g, 0.05 mmol) y CuI (0.010 g, 0.05 mmol). La mezcla resultante fue desgasificada y agitada bajo argón a 70 °C durante 1.5 h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y se diluyó con EtOAc (30 mL). La solución fue filtrada a través de papel de filtro, se lavó con agua (2x20 mL), con secado sobre Na_2SO_4 y se efectuó concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (7 a 60% EtOAc-hexanos en gradiente) dio (3-((2,6-dimetilfenil)etinil) fenil)propan-1-ol (**12**) en forma de un aceite pardo claro. Rendimiento (0.085 g, 19%). Este material fue llevado a la siguiente etapa de síntesis sin purificación adicional.

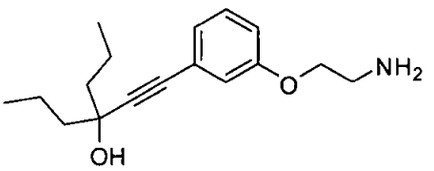
[00459] **Etapa 4:** Trifenilfosfina (0.087 g, 0.33 mmol), ftalimida (0.0.49 g, 0.33 mmol) y (3-((2,6-dimetilfenil)etinil) fenil)propan-1-ol (**12**) (0.085 g, 0.32 mmol) fueron disueltos en THF anhidro (3 mL) bajo argón, y la solución fue enfriada sobre un baño de hielo. Azodicarboxilato de dietilo (0.052 mL, 0.33 mmol) se agregó gota a gota con agitación rápida, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2.5 h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y se purificó por cromatografía instantánea (6 a 60% EtOAc-hexanos en gradiente) para producir 2-(3-(3-((2,6-dimetilfenil)etinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona (**13**) en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.095 g, 75%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82-7.89 (m, 4H), 7.42 (s, 1 H), 7.13-7.35 (m, 6H), 3.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.51 (s, 6H), 1.90-1.97 (m, 2H).

[00460] **Etapa 5:** Una solución de 2-(3-(3-((2,6-dimetilfenil)etinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona (**13**) (0.094 g, 0.24 mmol) e hidrato de hidrazina (0.038 g, 0.75 mmol) en

EtOH seco (5 mL) se calentó bajo reflujo durante 3 h. Una cantidad adicional de hidrato de hidrazina (0.038 g, 0.75 mmol) se agregó y el calentamiento continuó por un periodo adicional de 4 h. El solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo se sometió a sonicación en una mezcla de hexanos y Na2SO4 acuoso. La mezcla fue filtrada a través de Celite y se lavó con hexanos. La capa orgánica fue concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (10:1:9 EtOAc/7 M NH_3 en MeOH/hexanos) dio 3-(3-((2,6-dimetilfenil)etinil) fenil)propan-1-amina en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0.015 g, 25%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32-7.39 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.13-7.22 (m, 3H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 6H), 1.61-1.69 (m, 2H), 1.40 (br s, 2H).

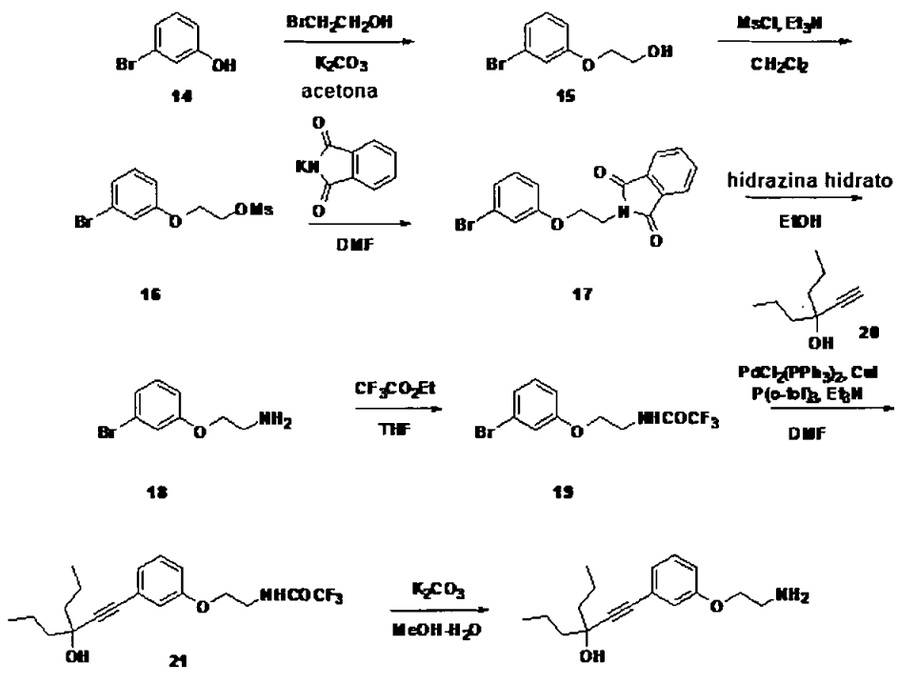
EJEMPLO 18

PREPARACIÓN DE 4-((3-(2-AMINOETOXI) FENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL



[00461] 4-((3-(2-Aminoetoxi) fenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 4:

ESQUEMA 4



170

[00462] **Etapa 1:** A una solución de 3-bromofenol (**14**) (36.38 g, 210.3 mmol) en acetona (175 ml) se agregó K_2CO_3 (0.033 g, 237 mmol) y 2-bromoetanol (20 ml, 283.3 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 d bajo argón y luegó se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos fueron retirados por filtración y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (150 ml) y se lavó con agua (100 ml), NaOH acuoso (10%, 100 ml, 3x50 mL, 5%, 200 ml), agua (100 ml), y salmuera, con secado sobre $MgSO_4$ y se efectuó concentración bajo presión reducida para dar 2-(3-bromofenoxi)etanol (**15**) en forma de un aceite pardo claro. Rendimiento (21.07 g, 46%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H), 6.85 (ddd, *J* = 7.8, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.11 (t, *J* = 12.3 Hz. 1H).

[00463] **Etapa 2:** A una mezcla enfriada con hielo de 2-(3-bromofenoxi)etanol (**15**) (16.06 g, 74.0 mmol) y trietilamina (9.12 g, 90.13 ml) en CH2Cl2 anhidro (120 ml) bajo argón se agregó lentamente cloruro de metanosulfonilo limpio (6 ml, 77.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. Se formó un precipitado después de completarse la adición. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó dos veces con agua, una vez con salmuera, con secado sobre $MgSO_4$ y se efectuó concentración bajo presión reducida. 2-(3-Bromofenoxi)etil metanosulfonato (**16**) se aisló en forma de un aceite pardo y se uso en la siguiente etapa de síntesis de puificación adicional. Rendimiento (21.32 g, 98 %): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.39 (ddd, *J* = 7.6, 2.5, 1.8 Hz, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 3.08 (s, 3H).

[00464] **Etapa 3:** A una solución de mesilato **16** (24.05 g, 81.5 mmol) en DMF anhidro (160 ml) se agregó ftalimida de potasio (15.53 g, 83.8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 14 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fue concentrada bajo presión reducida. El residuo se diluyó con hexanos-EtOAc (7:1, 150 ml) y agua (150 ml) y la mezcla se agitó en un embudo de separación. Se formó un precipitado que fue retirado por filtración, se lavó en exceso con agua y hexano, luego se secó bajo vacío para dar *N*-(2-(3-bromofenoxi)etil)ftalimida (**17**) en forma de cristales blancos esponjosos (22.05 g, 78%). La capa orgánica del filtrado se efectuó concentración bajo presión reducida y el residuo se suspendió en 10% EtOAc-hexanos. La solución fue lavada con agua y el precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua luego hexanos y se secó bajo vacío para dar una cantidad adicional de ftalimida **17** (5.65 g). Rendimiento combinado (21.18 g, 98 %): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.03-7.12 (m, 3H), 6.80 (ddd, *J* = 8.0, 2.5 y 1.4 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H).

[00465] **Etapa 4:** A una suspensión de ftalimida **17** (22.82 g, 65.9 mmol) en EtOH absoluto (200 ml) se agregó hidrato de hidrazina (6 ml, 123.7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo argón por 1.5 h. Después de enfriar a temperatura

ambiente, los sólidos fueron retirados por filtración y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue re-suspendido en hexano (100 ml) y la mezcla fue filtrada. El filtrado se efectuó concentración bajo presión reducida luego se secó por concentración desde EtOH y luego tolueno para dar la amina **18** en forma de un aceite amarillo espeso. Rendimiento (10.63 g, 75%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.06-7.15 (m, 3H), 6.84 (ddd, *J* = 8.0, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.07 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 1.43 (s, 2H).

[00466] **Etapa 5:** A una solución de amina **18** (10.63 g, 49.2 mmol) en THF anhidro (80 ml) se agregó trifluoroacetato de etilo (12 ml, 100.6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se efectuó concentración bajo presión reducida y el residuo se disolvió en 50% EtOAc-hexanos. La solución se efectuó filtración a través de una capa de sílica gel y se eluyó con 50% EtOAc-hexanos. La concentración bajo presión reducida dio el bromuro **19** en forma de un aceite amarillo pálido el cual cristalizó por reposo para dar un sólido amarillo claro. Rendimiento (13.69 g, 89 %): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 7.6, 2.5, 1.8 Hz, 1H), 6.75 (br s, 1H), 4.09 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.78 (dt, *J* = 5.5 Hz , 2H).

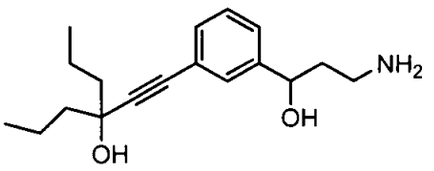
[00467] **Etapa 6: El Brom**uro **19** se sometió a acoplamiento con alquinol **20** siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo **1** excepto que la reacción fue conducida durante 20 h para dar el alquino **21** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.89 g, 73%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 8.4, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 6.77 (br s, 1H), 4.09 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.78 (dt, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.67-1.73 (m, 4H), 1.57-1.61 (m, 4H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H)

[00468] **Etapa 7: El alquino 21** se desprotegió de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo **1**, excepto que la reacción fue conducida con 5 equivalentes de K_2CO_3 a temperatura ambiente por 7 h, seguido por la purificación por cromatografía instantánea (9:1 EtOAc: (7 M amoniaco en MeOH) para dar el Ejemplo **18** trifluoroacetato en forma de un sólido de color crema. Rendimiento (5 g, 76%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.92-6.93 (m, 1H), 6.90-6.91 (m, 1H), 6.85-6.86 (m, 1H), 5.13 (br s, 1H), 3.89 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.42-1.60 (m, 10H), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) □ 159.28, 130.47, 124.49, 124.26, 117,34, 115.80, 94.78, 83,15, 71.03, 70.26, 44.86, 41.60, 17.96, 15.01. ESI MS *m/z* 276.39 $[M + H]^+$, 258.38 $[M + H - H_2O]^+$.

EJEMPLO 19

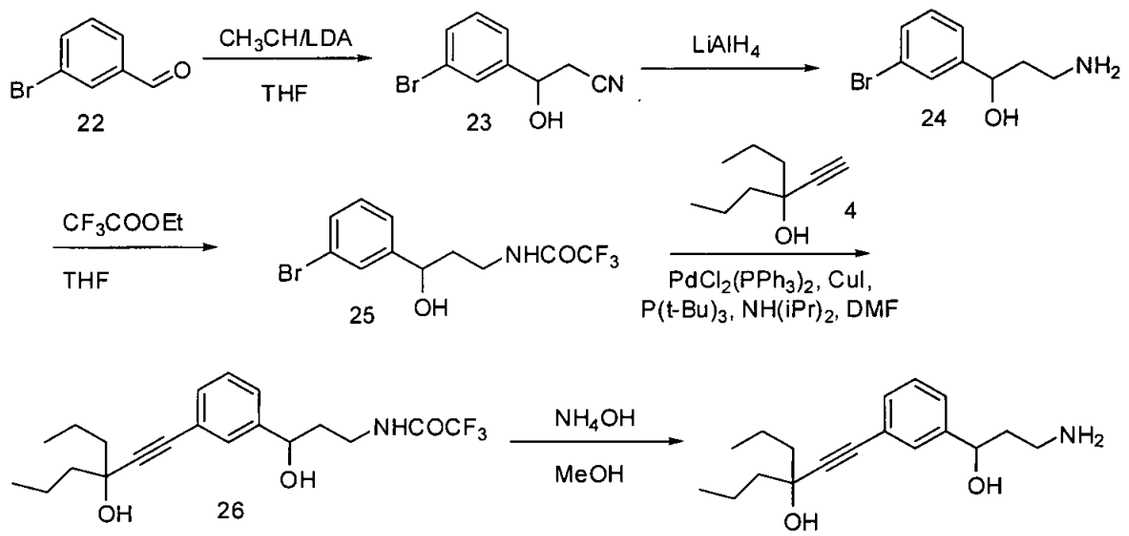
PREPARACIÓN DE 4-((3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL) FENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL

172



[00469] 4-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 5:

ESQUEMA 5



[00470] **Etapa 1:** A una solución a -78°C de acetonitrilo (1.05 mL, 20 mmol) en THF anhidro (25 mL) bajo argón, se agregó diisopropilamida de sodio (11 mL de una solución 2 M en THF, 22 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 15 min. Una solución de 3-bromobenzaldehído (**22**) (2.78g, 15 mmol) en THF anhidro (10 mL) se agregó gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y luego se efectuó concentración bajo presión reducida y se diluyó con EtOAc (75 mL). La solución fue lavada con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), con secado sobre Na_2SO_4 y se efectuó concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (20 a 100% EtOAc-hexanos en gradiente) dio 3-(3-bromofenil)-3-hidroxipropanonitrilo (**23**) en forma de un aceite amarillo claro. Rendimiento (2.75 g, 81%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 7.6, 2.0, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.87-4.92 (m, 1H), 2.94-2.80 (m, 2H).

[00471] **Etapa 2:** A una solución enfriada con hielo de 3-(3-bromofenil)-3-hidroxipropanonitrilo (**23**) (2.70 g, 11.9 mmol) en THF anhidro (20 mL) bajo argón se agregó una solución de $LiAlH_4$ en THF (11.9 mL de una solución 2 M en THF, 23.8 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 min, se diluyó con éter (50 mL), y se detuvo con la adición gota a gota de Na2SO4 acuoso (aproximadamente 2 mL). Después de secar sobre $MgSO_4$, la solución fue filtrada y se efectuó concentración

173

bajo presión reducida para dar la amina **24** en forma de un aceite verde claro. Rendimiento (2.30 g, 84%.) Este material fue usado en la etapa siguiente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 (m, 1H), 7.37 (dt, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 4.66 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.61 (m, 2H), 1.61 (q, J = 6.8 Hz, 2H).

[00472] **Etapa 3:** A una solución de 3-amino-1-(3-bromofenil)propan-1-ol (**24**) (2.30 g, 10 mmol) en THF anhidro (20 mL) se agregó trifluoroacetato de etilo (4.0 mL, 33.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h, y luego se efectuó concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de columna (10 a 70% EtOAc-hexanos en gradiente) dio *N*-(3-(3-bromofenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**25**) en forma de un aceite que contenía ~15% de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-fenilpropil)acetamida. Rendimiento (1.96 g, 60%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 7.51 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 5.46 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.55-4.60 (m, 1H), 3.20-3.23 (m, 2H), 1.75-1.82 (m, 2H).

[00473] **Etapa 4:** El acoplamiento de *N*-(3-(3-bromofenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**25**) (1.95 g, 6 mmol) con 4-etinilheptan-4-ol (**20**) siguiendo el método descrito en el Ejemplo **15** dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propil)acetamida (**26**) en forma de un aceite pardo claro. Rendimiento (0.87 g, 37%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.22-7.26 (m, 1H), 5.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.59 (dt, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 3.25 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 1.80 (quint, J = 8.0 Hz, 2H), 1.44-1.63 (m, 8H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

[00474] **Etapa 5:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propil)acetamida (**26**) siguiendo el método descrito en el Ejemplo **2** dio el Ejemplo **19**. Rendimiento (0.303 g, 47%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16-7.32 (m, 4H), 5.13 (s, 1H), 4.65 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.56-2.64 (m, 2H), 1.44-1.63 (m, 12H), 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 6H).

[00475] Alternativamente, los siguientes reactivos y condiciones pueden usarse para preparar el Ejemplo 19.

[00476] **Etapa 1:** A una solución fría agitada de (-50 °C) tert-butóxido de potasio (1M/THF, 703 mL, 703 mmol) bajo argón se agregó CH_3CN (27.73 g, 675.6 mmol) mediante una jeringa a lo largo de 5 min y la mezcla de reacción se agitó a -50 °C durante 30 min. Luego una solución de 3-bromobenzaldehído (**22**) (100 g, 540.5 mmol) se agregó a lo largo 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -50 °C y se dejó calentarm a temperatura ambiente. Se agregó NH4Cl acuoso (25%, 250 mL), la mezcla se agitó y las capas se separaron. La capa orgánica fue lavada con salmuera saturada (200 mL), con secado sobre Na_2SO_4 anhidro, se efectuó filtración, el filtrado se efectuó concentración bajo presión reducida y el residuo se

secó al vacío durante la noche para dar hidroxinitrilo **23** en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (117.6 g, 96%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 7.6, 2.0, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.94-2.80 (m, 2H).

[00477] **Etapa 2:** A una solución de 3-(3-bromofenil)-3-hidroxipropanonitrilo (**23**) (117.5 g, 519.8 mmol) en THF anhidro (300 mL) bajo argón. Metilsulfuro de borano (68 mL, 675.7 mmol) se agregó lentamente durante 30 min a través de un embudo de goteo. La mezcla de reacción se sometió a ebullición bajo reflujo por 2.5 hr y se enfrió a temperatura ambiente. Una solución de HCl (1.25M en EtOH, 350 mL) se agregó lentamente por 30 min y la mezcla fue concentrada bajo presión reducida. Se agregó agua (400 mL) y el pH de la mezcla fue ajustado entonces a 12 con NaOH acuoso (50% en peso). El producto fue extraído con CH_2Cl_2 (500 mL), el extracto fue secado sobre Na2SO4 anhidro y se efectuó concentración bajo presión reducida para dar hidroxiamina **24** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (104 g, 87%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 (m, 1H), 7.37 (dt, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 4.66 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.61 (m, 2H), 1.61 (q, J = 6.8 Hz, 2H).

[00478] **Etapa 3:** A uma solución enfriada (0 °C) de 3-amino-1-(3-bromofenil)propan-1-ol (**24**) (40 g, 173.8 mmol) en MTBE (250 mL) se agregó trifluoroacetato de etilo (28 mL, 234.7 mmol) durante 7 min y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 50 min. La concentración bajo presión reducida dio trifluoroacetamida **25** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (55.35 g, 98%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 7.51 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 5.46 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.55-4.60 (m, 1H), 3.20-3.23 (m, 2H), 1.75-1.82 (m, 2H).

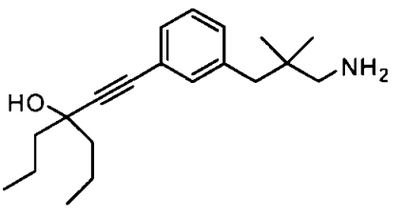
[00479] **Etapa 4:** El acoplamiento de *N*-(3-(3-bromofenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**25**) (55.35 g, 169.7 mmol) con 4-etinilheptan-4-ol (**20**) (30.13 g, 214.9 mmol) siguiendo el método descrito en el Ejemplo **1** dio, en forma cruda, 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propil)acetamida (**26**) en forma de un aceite pardo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. Rendimiento (90.32 g, cuant.): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.22-7.26 (m, 1H), 5.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.59 (dt, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 3.25 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 1.80 (quint, J = 8.0Hz, 2H), 1.44-1.63 (m, 8H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

[00480] **Etapa 5:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propil)acetamida (**26**) siguiendo el método descrito en el Ejemplo **14** dio el Ejemplo **19** después de la purificación por cromatografía de columna sobre sílica gel dos veces (primera cromatografía: EtOAc, luego 10% 7N NH_3/MeOH en CH_2Cl_2; second: 8% 7N NH_3/MeOH en CH_2Cl_2). Rendimiento (29.97 g, 60%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16-7.32 (m, 4H), 5.13 (s, 1H), 4.65 (t, J = 6.0 Hz, 1H),

2.56-2.64 (m, 2H), 1.44-1.63 (m, 12H), 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H).

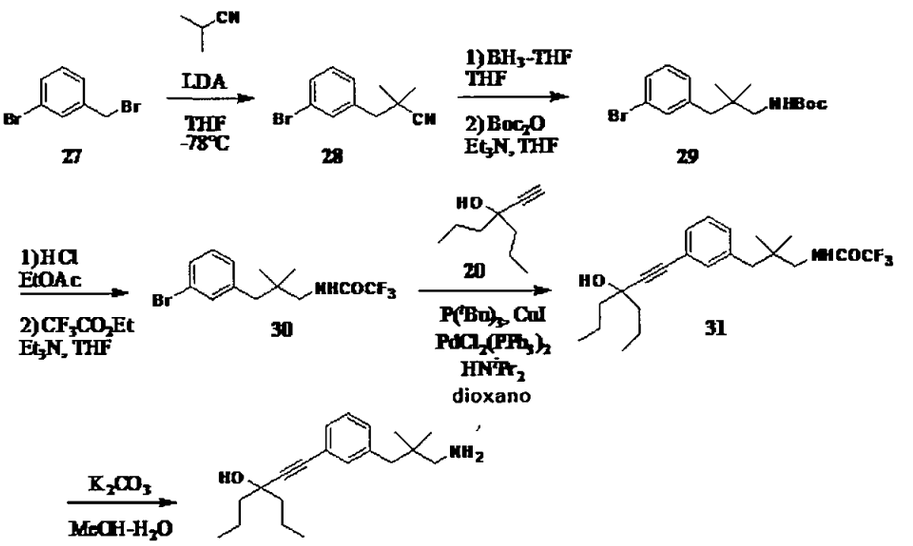
EJEMPLO 20

PREPARACIÓN DE 4-((3-(3-AMINO-2,2-DIMETILPROPIL) FENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL



[00481] 4-((3-(3-Amino-2,2-dimetilpropil) fenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 6:

ESQUEMA 6



[00482] **Etapa 1:** Un matraz secado en estufa bajo argón fue cargado con isobutironitrilo (2.15 mL, 24.0 mmol) y THF anhidro (60 mL) y se enfrió hasta -78 °C. Una solución de litio diisopropilamida (12 mL de una solución 2.0 M en heptano/THF/etilbenceno, 24 mmol) se agregó en alícuotas a lo largo de 20 min y luego la reacción se agitó durante 25 min. 3-Bromobromuro de bencilo (**27**) (3.98 g, 15.92 mmol) se agregó y se retiró el baño frío. Después de agitar por un tiempo adicional de 2 h, la reacción fue detenida con la adición lenta de agua, luego se agregó EtOAc. La capa acuosa fue saturada parcialmente con cloruro de sodio. Las capas fueron separadas, y la capa acuosa fue extraída con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, con secado sobre

176

Na_2SO_4 y se efectuó concentración bajo presión reducida para dar nitrilo **28** en forma de un aceite color naranja que solidificó posteriormente (4.16 g, rendimiento cuantitativo). Este material fue usado en la siguiente etapa de síntesis sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.40-7.45 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 1.36 (s, 6H).

[00483] **Etapa 2:** A una mezcla enfriada con hielo de, en forma cruda, 3-(3-bromofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo (**28**) (3.0 g,12.6 mmol) en THF anhidro (20 mL) se agregó BH_3-THF (20 mL de una solución 1M en THF, 20 mmol) lentamente. La reacción se dejó calentar lentamente y se agitó durante 19 h. La reacción fue detenida con la adición gota a gota de 6 M HCl y luego se agitó por 1.5 h. Los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida. La capa acuosa fue extraída con éter dietílico dos veces luego se agregó EtOAc y la mezcla se hizo básica con KOH acuoso 5 M. Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, con secado sobre Na_2SO_4 y se efectuó concentración bajo presión reducida para dar 3-(3-bromofenil)-2,2-dimetilpropan-1-amina en forma de un aceite amarillo claro (2.3 g). Este material fue llevado a la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □7.32-7.35 (m, 1H), 7.30 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.47 (s, 2H), 0.84 (s, 6H).

[00484] **Etapa 3**: Crudo 3-(3-bromofenil)-2,2-dimetilpropan-1-amina (2.3 g) se disolvió en THF (40 mL). Di-*tert*-butilo dicarbonato (2.3 g, 10.5 mmol), luego trietilamina (2.8 mL, 20.1 mmol) fueron añadidos y la mezcla se agitó durante 1.5 h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y el producto fue purificado por cromatografía instantánea (0-3EtOAc al 5%-hexanos en gradiente) para dar bromuro de arilo **29** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (3.3 g, 77%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.58 (br s, 1H), 2.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.85 (s, 6H).

[00485] **Etapa 4:** *tert*-Butilo 3-(3-bromofenil)-2,2-dimetilpropilcarbamato (**29**) (3.2 g, 9.35 mmol) se disolvió en EtOAc (55 mL), y se agregó una solución de HCl-EtOAc (~4.2 M, 20 mL, 84 mmol). La reacción se aireó con una aguja y se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h. La reacción se diluyó luego con hexanos y el sólido blanco fue recolectado sobre un embudo con frita de vidrio. El licor madre se efectuó concentración bajo presión reducida, se suspendió en ~5-10% EtOAc-hexanos, y el sólido blanco fue recolectado y combinado con el primer lote. El sólido fue secado en una estufa al vacío a temperatura ambiente durante la noche para dar, en estado puro, 3-(3-bromofenil)-2,2-dimetilpropan-1-amina clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (1.52 g): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □8.53 (br s, 2H), 7.37 (dq, *J* = 1.2 y 8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (dt, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 2.83-2.84 (m, 2H), 2.67 (s, 2H), 1.09 (s, 6H).

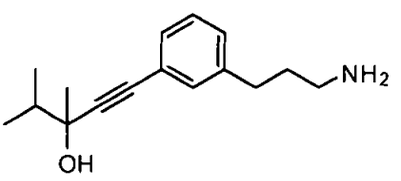
[00486] **Etapa 5:** 3-(3-Bromofenil)-2,2-dimetilpropan-1-amina clorhidrato (1.52 g, 5.45 mmol) se disolvió en THF anhidro (50 mL). Et_3N (1.5 mL, 10.76 mmol) se agregó lentamente para producir una pasta blanca. Se agregó trifluoroacetato de etilo (2 mL, 16.8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15.5 h. Una cantidad adicional de trifluoroacetato de etilo (~0.75 mL, 6.2 mmol) y trietilamina (0.75 mL, 5.4 mmol) fueron añadidos y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida. El producto fue colocado en EtOAc y la solución fue lavada con NaHCO3 acuoso saturado (2X) y salmuera, con secado sobre Na_2SO_4 y se efectuó concentración bajo presión reducida para dar *N*-(3-(3-bromofenil)-2,2-dimetilpropil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**30**) en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1.84 g, 58% rendimiento para dos etapas): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □7.39 (ddd, *J* = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.16 (br s, 1H), 3.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 2H), 0.93 (s, 6H).

[00487] **Etapa 6:** *N*-(3-(3-bromofenil)-2,2-dimetilpropil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**30**) (0.489 g, 1.45 mmol) se sometió a acoplamiento con 4-etinilheptan-4-ol (**20**) (0.28 g, 2.0 mmol) siguiendo el método descrito en el Ejemplo **15** y el producto fue purificado por cromatografía instantánea (0 a 50% EtOAc-hexanos en gradiente) para dar 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)-2,2-dimetilpropil)acetamida (**31**) en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.350 g, 61%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) □7.20-7.25 (m, 3H), 7.12-7.15 (m, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.58-1.71 (m, 8H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 0.85 (s, 6H).

[00488] **Etapa 7:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)-2,2-dimetilpropil)acetamida (**31**) (0.345 g, 0.87 mmol) se llevó a cabo siguiendo el método descrito en el Ejemplo **1** y el producto fue purificado por cromatografía instantánea (90 a 100% EtOAc-hexanos luego 10% 3.5 M NH_3 en MeOH-EtOAc) para dar el Ejemplo **20** en forma de un aceite junto con recuperación de material de partida. Rendimiento (0.0847 g, 32% rendimiento): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) □7.19-7.24 (m, 3H), 7.11-7.13 (m, 1H), 2.53 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.56-1.72 (m, 8H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 0.85 (s, 6H).

EJEMPLO 21

PREPARACIÓN DE 1-(3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)-3,4-DIMETILPENT-1-IN-3-OL



178

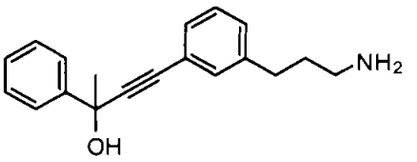
[00489] 1-(3-(3-Aminopropil) fenil)-3,4-dimetilpent-1-in-3-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **1**.

[00490] **Etapa 1**: El acoplamiento de 3,4-dimetilpent-1-in-3-ol con el Bromuro **3** dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3,4-dimetilpent-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite color ámbar. Rendimiento (0.98 g, 89%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) □7.15-7.25 (m, 4H), 3.27-3.31 (m, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.82-1.90 (m, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[00491] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3,4-dimetilpent-1-inil) fenil)propil)acetamida dio el Ejemplo **21** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.456 g, 65%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) □7.15-7.25 (m, 4H), 2.60-2.65 (m, 4H), 1.85(quint, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

EJEMPLO 22

PREPARACIÓN DE 4-(3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)-2-FENILBUT-3-IN-2-OL



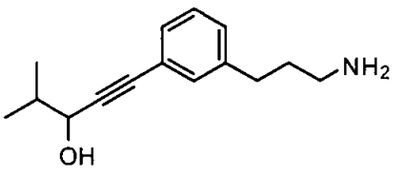
[00492] 1-((4-(3-(3-Aminopropil) fenil)-2-fenilbut-3-in-2-ol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **7**.

[00493] **Etapa 1**: El acoplamiento de 2-fenilbut-3-in-2-ol con el Bromuro **3** dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3-fenilbut-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □9.41 (br s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.26 (m, 4H), 6.15 (s, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.69 (s, 3H).

[00494] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3-fenilbut-1-inil) fenil)propil)acetamida dio el Ejemplo **22** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.122 g, 27% para dos etapas): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □7.60-7.63 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.18-7.28 (m, 7H), 6.16 (br s, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.56-1.63 (m, 2H), 1.34 (br s, 2H).

EJEMPLO 23

PREPARACIÓN DE 1-(3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)-4-METILPENT-1-IN-3-OL



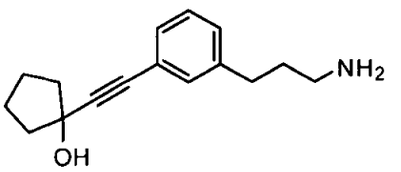
[00495] 1-(3-(3-Aminopropil) fenil)-4-metilpent-1-in-3-ol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **7**.

[00496] **Etapa 1**: El acoplamiento de 4-metilpent-1-in-3-ol con el Bromuro **3** dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-4-metilpent-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite amarillo con contaminación de un dímero del alquino el cual se usó sin purificación en la siguiente etapa. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.18-7.29 (m, 4H), 5.37 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.16 (dt, *J* = 6.8, 6.0 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.70-1.81 (m, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[00497] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-4-metilpent-1-inil) fenil)propil)acetamida dio el Ejemplo **23** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (10.174 g, 47%, dos etapas): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15-7.27 (m, 4H), 4.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.63 (m, 4H), 1.88 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

EJEMPLO 24

PREPARACIÓN DE 1-((3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)ETINIL)CICLOPENTANOL



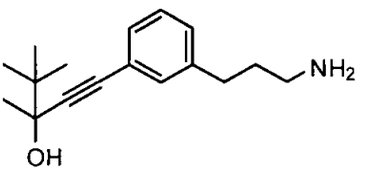
[00498] 1-((3-(3-Aminopropil) fenil)etinil)ciclopentanol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **7**.

[00499] **Etapa 1**: El acoplamiento de 1-etinilciclopentanol con el Bromuro **3** dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-((1-hidroxiciclopentil)etinil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite amarillo el cual se usó sin purificación en la siguiente etapa: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.15-7.25 (m, 4H), 3.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.97-2.00 (m, 2H), 1.73-1.91 (m, 8H).

[00500] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-((1-hidroxiciclopentil)etinil) fenil)propil)acetamida dio el Ejemplo **24** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.478 g, 62% para dos etapas): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14-7.34 (m, 4H), 2.59-2.64 (m, 4H), 1.97-2.00 (m, 4H), 1.71-1.87 (m, 6H).

EJEMPLO 25

PREPARACIÓN DE 1-(3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)-3,4,4-TRIMETILPENT-1-IN-3-OL



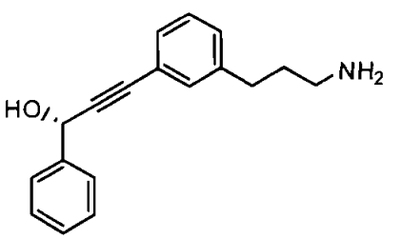
[00501] 1-(3-(3-Aminopropil) fenil)-3,4,4-trimetilpent-1-in-3-ol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **1**.

[00502] **Etapa 1**: El acoplamiento de 3,4,4-trimetilpent-1-in-3-ol con el Bromuro **3** en una mezcla 1:1 de DMF y trietilamina dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3,4,4-trimetilpent-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite color naranja. Rendimiento (0.84 g, 73%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.15-7.25 (m, 4H), 3.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.86 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.09 (br s, 9H).

[00503] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3,4,4-trimetilpent-1-inil) fenil)propil)acetamida dio el Ejemplo **25** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.493 g, 83%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15-7.24 (m, 4H), 2.60-2.65 (m, 4H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.09 (s, 9H).

EJEMPLO 26

PREPARACIÓN DE *(S)*-3-(3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)-1-FENILPROP-2-IN-1-OL



[00504] *(S)*-3-(3-(3-Aminopropil) fenil)-1-fenilprop-2-in-1-ol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **1**.

[00505] **Etapa 1**: El acoplamiento de *(R)*-1-fenilprop-2-in-1-ol con el Bromuro **3** dio *(S)*-2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3-fenilprop-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite color ámbar. Rendimiento (0.73 g, 62%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □7.57-7.59 (m, 2H), 7.17-7.40 (m, 7H), 5.60 (s, 1H), 3.26-3.29 (m, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.86 (quint, *J* = 6.8 Hz, 2H)

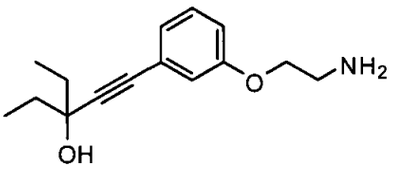
[00506] **Etapa 2:** La desprotección de *(S)*-2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3-fenilprop-1-inil) fenil)propil)acetamida dio el Ejemplo **26** en forma de un aceite amarillo pálido.

(181)

Rendimiento (0.239 g, 30%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) □7.56-7.59 (m, 1H), 7.16-7.39 (m, 8H), 5.60 (s, 1H), 2.58-2.62 (m, 4H), 1.69-1.77 (m, 2H).

EJEMPLO 27

PREPARACIÓN DE 1-(3-(2-AMINOETOXI) FENIL)-3-ETILPENT-1-IN-3-OL



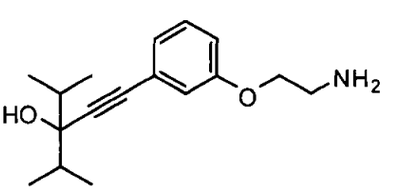
[00507] 1-(3-(2-Aminoetoxi) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **18**.

[00508] **Etapa 1**: El acoplamiento de 3-etilpent-1-in-3-ol con el Bromuro **19** siguiendo el método descrito en el Ejemplo **18** excepto que la reacción fue conducida durante 20 h, dio *N*-(2-(3-(3-etil-3-hidroxipent-1-inil) fenoxi)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.52 g, 60%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 6.89 (br s, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 8.2, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.08 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.76 (dt, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.76 (m, 4H), 1.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H).

[00509] **Etapa 2:** La desprotección de *N*-(2-(3-(3-etil-3-hidroxipent-1-inil) fenoxi)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida dio el Ejemplo **27** en forma de un aceite el cual se solidificó por reposo. Rendimiento (0.243 g, 65%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 2H), 6.86-6.88 (m, 1H), 5.13 (br s, 1H), 3.89 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.54-1.65 (m, 4H), 1.47 (br s, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) □159.28, 130.47, 124.48, 124.29, 117.37, 115.86, 94.28, 83.34, 71.22, 71.04, 41.60, 34.71, 9.40. ESI MS *m/z* 248.35 $[M + H]^+$, 230.32 $[M + H - H_2O]^+$.

EJEMPLO 28

PREPARACIÓN DE1-(3-(2-AMINOETOXI) FENIL)-3-ISOPROPIL-4-METILPENT-1-IN-3-OL



[00510] 1-(3-(2-Aminoetoxi) fenil)-3-isopropil-4-metilpent-1-in-3-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **18**.

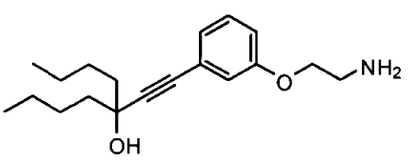
182

[00511] **Etapa 1**: El acoplamiento de 3-isopropil-4-metilpent-1-in-3-ol con el Bromuro **19** siguiendo el método descrito en el Ejemplo **18** excepto que la reacción fue conducida durante 20 h, dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-(3-hidroxi-3-isopropil-4-metilpent-1-inil) fenoxi)etil)acetamida en forma de un aceite el cual se solidificó por reposo. Rendimiento (0.94 g, 46%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (dt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 8.4, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 6.70 (br s, 1H), 4.10 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.79 (dt, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.80 (s, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

[00512] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-(3-hidroxi-3-isopropil-4-metilpent-1-inil) fenoxi)etil)acetamida dio el Ejemplo **28** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.529 g, 76%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.24 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 2H), 6.87-6.88 (m, 1H), 4.83 (br s, 1H), 3.89 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.47 (br s, 2H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) □ 159.29, 130.48, 124.58, 124.32, 117.46, 115.72, 92.60, 84.54, 76.74, 71.04, 41.62, 34.95, 18.98, 17.21. ESI MS *m/z* 276.39 [M + H]$^+$, 258.37 [M + H - H_2O]$^+$.

EJEMPLO 29

PREPARACIÓN DE 5-((3-(2-AMINOETOXI) FENIL)ETINIL)NONAN-5-OL



[00513] 5-((3-(2-Aminoetoxi) fenil)etinil)nonan-5-ol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **18**.

[00514] **Etapa 1**: El acoplamiento de 5-etinilnonan-5-ol con el Bromuro **19** siguiendo el método descrito en el Ejemplo **18** excepto que la reacción fue conducida durante 18 h, dio *N*-(2-(3-(3-butil-3-hidroxihept-1-inil) fenoxi)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida. Rendimiento (1.06 g, 75%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dt, *J* = 7.6 y 1.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 8.4, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 6.72 (br s, 1H), 4.10 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.79 (dt, *J* = 5.3 Hz, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.70-1.75 (m, 4H), 1.50-1.58 (m, 4H), 1.34-1.43 (m, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

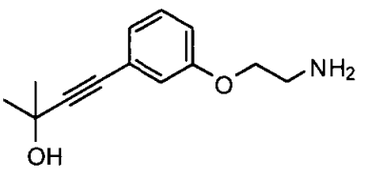
[00515] **Etapa 2:** La desprotección de *N*-(2-(3-(3-butil-3-hidroxihept-1-inil) fenoxi)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida dio el Ejemplo **29** en forma de un aceite el cual se solidificó por reposo. Rendimiento (0.695 g, 92%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.24 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.92-6.93 (m, 1H), 6.90-6.91 (m, 1H), 6.85-6.86 (m, 1H), 5.13 (br s, 1H), 3.89 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.52-1.60 (m, 6H), 1.40-1.49 (m, 4H), 1.25-1.34 (m, 4H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) □ 159.28,

183

130.49, 124.50, 124.26, 117.35, 115.76, 94.87, 83.08, 71.03, 70.27, 42.19, 41.60, 26.85, 23.15, 14.74. ESI MS *m/z* 304.42 $[M + H]^+$, 286.42 $[M + H - H_2O]^+$.

EJEMPLO 30

PREPARACIÓN DE 4-(3-(2-AMINOETOXI) FENIL)-2-METILBUT-3-IN-2-OL



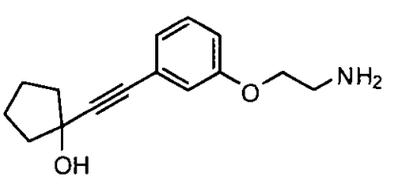
[00516] 4-(3-(2-Aminoetoxi) fenil)-2-metilbut-3-in-2-ol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **18**.

[00517] **Etapa 1**: El acoplamiento de 2-metilbut-3-in-2-ol con el Bromuro **3** siguiendo el método descrito en el Ejemplo **18** excepto que la reacción fue conducida durante 19 h, dio 2,2,2-*trifluoro-N*-(2-(3-(3-*hidroxi*-3-*metilbut*-1-*inil*) *fenoxi*)*etil*)acetamida. Rendimiento (0.667 g, 70%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (dt, *J* = 7.6 y 1.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 8.2, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 6.74 (br s, 1H), 4.09 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.80 (dt, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.61 (s, 6H).

[00518] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil) fenoxi)etil)acetamida dio el Ejemplo **30** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.240 g, 52%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89-6.93 (m, 2H), 6.86-6.88 (m, 1H), 5.43 (br s, 1H), 3.89 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.45 (br s, 2H), 1.44 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) □ 159.27, 130.45, 124.38, 124.20, 117.21, 116.00, 96.57, 80.99, 71.03, 64.27, 41.59, 32.28. ESI MS *m/z* 220.31 $[M + H]^+$, 202.28 $[M + H - H_2O]^+$; HPLC (Método A) t_R = 2.79 min.

EJEMPLO 31

PREPARACIÓN DE 1-((3-(2-AMINOETOXI) FENIL)ETINIL)CICLOPENTANOL



[00519] 1-((3-(2-Aminoetoxi) fenil)etinil)ciclopentanol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **18**.

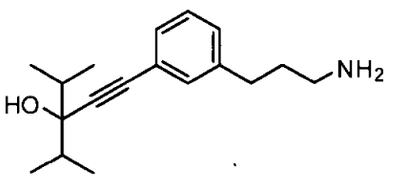
[00520] **Etapa 1**: El acoplamiento de 1-etinilciclopentanol con el Bromuro **19** siguiendo

el método descrito en el Ejemplo **18** excepto que la reacción fue conducida durante 19.5 h, dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-((1-hidroxiciclopentil)etinil) fenoxi)etil)acetamida en forma de un aceite pardo. Rendimiento (1.055 g, 92%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 8.4, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 6.72 (br s, 1H), 4.09 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.78 (dt, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.00-2.09 (m, 4H), 1.76-1.93 (m, 5H).

[00521] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-((1-hidroxiciclopentil)etinil) fenoxi)etil)acetamida dio el Ejemplo **31** en forma de un aceite el cual se solidificó por reposo. Rendimiento (0.502 g, 66%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88-6.94 (m, 3H), 5.28 (br s, 1H), 3.89 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.82-1.89 (m, 4H), 1.63-1.74 (m, 4H), 1.48 (br s, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) □ 159.27, 130.45, 124.50, 124.18, 117.20, 115.93, 95.65, 81.97, 73.44, 71.01, 42.66, 41.58, 23.75. ESI MS *m/z* 246.33 $[M + H]^+$, 228.30 $[M + H - H_2O]^+$; HPLC (Método A) t_R = 4.19 min.

EJEMPLO 32

PREPARACIÓN DE 1-(3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)-3-ISOPROPIL-4-METILPENT-1-IN-3-OL



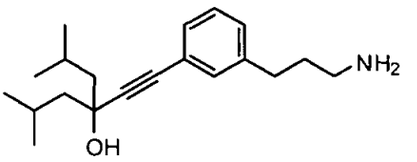
[00522] 1-(3-(3-Aminopropil) fenil)-3-isopropil-4-metilpent-1-in -3-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **1**.

[00523] **Etapa 1**: El acoplamiento de 3-isopropil-4-metilpent-1-in-3-ol con el Bromuro **3** siguiendo el método de acoplamiento descrito en el Ejemplo **17** dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3-isopropil-4-metilpent-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (1.375 g, 66%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 9.40 (br s, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 3H), 4.81 (s, 1H), 3.17 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.86 (quint, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.76 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

[00524] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3-isopropil-4-metilpent-1-inil) fenil)propil)acetamida seguido por cromatografía instantánea (9:1 CH_2Cl_2: 7 M NH_3 en MeOH) dio el Ejemplo **32** en forma de un aceite claro. Rendimiento (0.835 g, 82%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.15-7.26 (m, 4H), 4.82 (br s, 1H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47-2.52 (m, 2H), 1.86 (quint, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.59 (quint, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.56 (br.s, 2H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

EJEMPLO 33

PREPARACIÓN DE 4-((3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)ETINIL)-2,6-DIMETILHEPTAN-4-OL



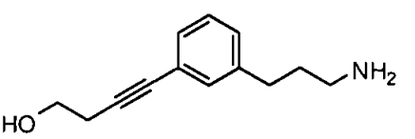
[00525] 4-((3-(3-Aminopropil) fenil)etinil)-2,6-dimetilheptan-4-ol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **32**.

[00526] **Etapa 1**: El acoplamiento de 4-etinil-2,6-dimetilheptan-4-ol con el Bromuro **3** dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3-isobutil-5-metilhex-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (1.25 g, 63%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □9.40 (br s, 1H), 7.14-7.28 (m, 4H), 5.02 (s, 1H), 3.17 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.93-1.99 (m, 2H), 1.75 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 1.47-1.56 (m, 4H), 0.86-0.98 (m, 12H).

[00527] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3-isobutil-5-metilhex-1-inil) fenil)propil)acetamida dio el Ejemplo **33** en forma de un aceite claro. Rendimiento (0.73 g, 77%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 7.22-7.26 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 3H), 5.04 (br s, 1H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.91-2.01 (m, 2H), 1.47-1.62 (m, 6H), 0.98 (m, 6H), 0.96 (m, 6H).

EJEMPLO 34

PREPARACIÓN DE 4-(3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)BUT-3-IN-1-OL



[00528] 4-(3-(3-Aminopropil) fenil)but-3-in-1-ol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **14**.

[00529] **Etapa 1**: El acoplamiento de but-3-in-1-ol con el Bromuro **3** a temperatura ambiente dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(4-hidroxibut-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.9 g, 62%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 9.40 (br s, 1H), 7.15-7.26 (m, 4H), 4.86 (br s, 1H), 3.56 (t app, J = 6.8 Hz, 2H), 3.16 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.47-2.56 (m, 4H), 1.76 (quint, J = 7.6 Hz, 2H).

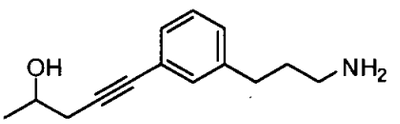
[00530] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(4-hidroxibut-1-inil) fenil)propil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo **2** excepto que el producto fue purificado por cromatografía instantánea (CH_2Cl_2/EtOH/NH_4OH 85:14:1)

185

dio el Ejemplo **34** en forma de un aceite claro. Rendimiento (0.236 g, 65%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.12-7.24 (m, 4H), 3.56 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.47-2.57 (m, 6H), 1.59 (quint, J = 6.9 Hz, 2H).

EJEMPLO 35

PREPARACIÓN DE 5-(3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)PENT-4-IN-2-OL



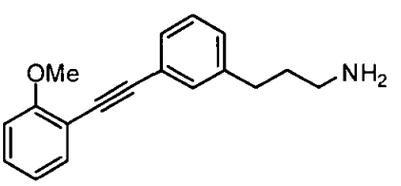
[00531] 5-(3-(3-Aminopropil) fenil)pent-4-in-2-ol se preparó siguiendo los métodos descritos en los Ejemplos **14 y 34**.

[00532] **Etapa 1**: El acoplamiento de pent-4-in-2-ol con el Bromuro **3** a temperatura ambiente dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(4-hidroxipent-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.95 g, 63%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 9.40 (br s, 1H), 7.14-7.26 (m, 4H), 4.80 (s, 1H), 3.81 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.16 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.39 (dd, J = 16.8, 6.8 Hz, 2H), 1.76 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 5.6 Hz, 3H).

[00533] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(4-hidroxipent-1-inil) fenil)propil)acetamida siguiendo el método descrito en el Ejemplo **34** dio el Ejemplo **35** en forma de un aceite claro. Rendimiento (0.34 g, 94%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.24-7.25 (m, 1H), 7.23 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 7.4, 7.4, 0.6 Hz, 1H), 7.11 (dt, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 4.04 (dq, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.51-2.64 (m, 4H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.65 (br s, 3H), 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

EJEMPLO 36

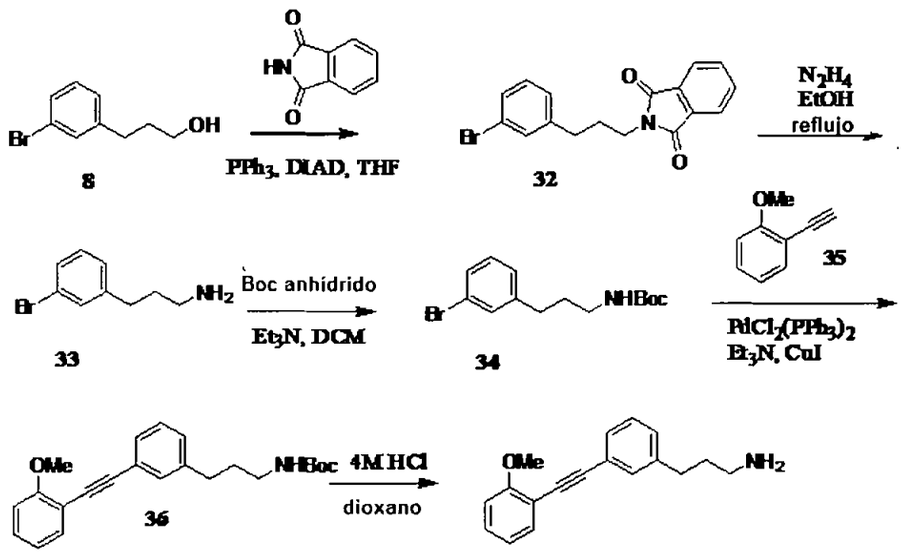
PREPARACIÓN DE 3-(3-((2-METOXIFENIL)ETINIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



[00534] 3-(3-((2-Metoxifenil)etinil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 7.

ESQUEMA 7

87



[00535] **Etapa 1**: El acoplamiento de alcohol **8** con ftalimida siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo **17** excepto usando diisopropilo azodicarboxilato en vez de azodicarboxilato de dietilo dio ftalimida **32**. Rendimiento (6.9 g, 50%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.78-7.86 (m, 4H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.29 (dt, J = 2.0, 6.8 Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 3.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.84-1.93 (m, 2H).

[00536] **Etapa 2:** La desprotección de ftalimida **32** siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo **17** dio amina **33**. Rendimiento (4.2 g, 97%).

[00537] **Etapa 3:** Protección de amina **33** con Boc anhídrido siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo **20** dio carbamato **34**. Rendimiento (5.57 g, 86%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 (s, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.08-7.20 (m, 2H), 4.55 (br s, 1H), 3.15 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.79 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

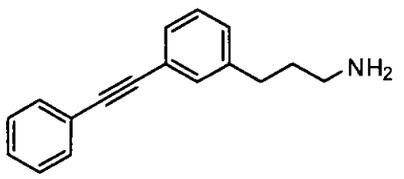
[00538] **Etapa 4:** El acoplamiento de carbamato **34 con** alquino **35** siguiendo el método descrito en el Ejemplo **1** dio el alquino **36** en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.201 g, 36%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (dd, J = 7.2, 2 Hz, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t , J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.91 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.55 (t obs, J = 7.6 Hz, 2H), 1.65 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

[00539] **Etapa 5: El alquino 36** (0.200 gm, 0.54 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2, (5 mL) y HCl en dioxano (15 mL, solución saturada) se agregó. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida luego se trituró con hexanos (25 mL X 2) para dar un sólido el cual se lavó con éter dietílico para dar el Ejemplo **36** sal de clorhidrato en forma de un sólido color crema. Rendimiento (0.127 g, 76%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (br s, 3H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.29 (t obs, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (t , J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (t , J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.89 (s,

3H), 3.00 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (quint, J = 7.6 Hz, 2H).

EJEMPLO 37

PREPARACIÓN DE 3-(3-(FENILETINIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



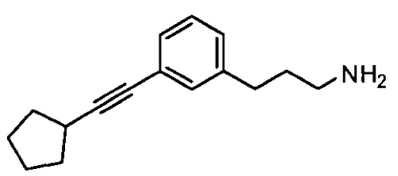
[00540] 3-(3-(Feniletinil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **36**.

[00541] **Etapa 1**: El acoplamiento de fenilacetileno con el Bromuro **34** dio *tert*-butilo 3-(3-(feniletinil) fenil)propilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.32 g, 50%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (dd, J = 7.2, 2 Hz, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t , J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 4.54 (br s, 1H), 3.14-3.17 (m, 2H), 2.63 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 1.76-1.86 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

[00542] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 3-(3-(feniletinil) fenil)propilcarbamato dio el Ejemplo **37** clorhidrato en forma de un sólido blancuzco. Rendimiento (0.19 g, 73%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (br s, 2H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.21-7.46 (m, 6H), 7.21-7.30 (m, 2H), 2.77 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.66 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.82-1.93 (m, 2H).

EJEMPLO 38

PREPARACIÓN DE 3-(3-(CICLOPENTILETINIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



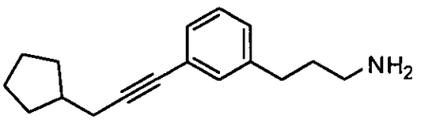
[00543] 3-(3-(Ciclopentiletinil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **36**.

[00544] **Etapa 1**: El acoplamiento de etinilciclopentano con el Bromuro **34** dio *tert*-butilo 3-(3-(ciclopentiletinil) fenil)propilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.70 g, 84%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.06-7.33 (m, 4H), 2.85 (quint, J = 7.4 Hz, 1H), 2.57-2.66 (m, 2H), 2.62 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.93-2.01 (m, 2H), 1.82 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.55-1.64 (m, 4H), 1.45 (m, 9H).

[00545] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 3-(3-(ciclopentiletinil) fenil)propilcarbamato después de purificación por HPLC preparativa (Método 001P) dio el Ejemplo **38** trifluoroacetato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.22 g, 30%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (br s, 3H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.24 (m, 3H), 2.85 (quint, J = 7.6 Hz, 1H), 2.75 (br s, 2H), 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.93-2.01 (m, 2H), 1.82 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 1.67-1.71 (m, 2H), 1.56-1.66 (m, 4H).

EJEMPLO 39

PREPARACIÓN DE 3-(3-(3-CICLOPENTILPROP-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



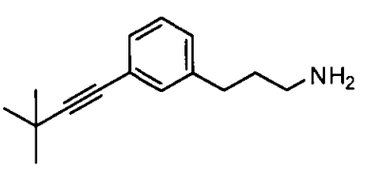
[00546] 3-(3-(3-Ciclopentilprop-1-inil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo 36.

[00547] **Etapa 1**: El acoplamiento de prop-2-inilciclopentano con el Bromuro **34** se llevó a cabo siguiendo el método usado en el Ejemplo **36**. La purificación por cromatografía instantánea (6% EtOAc-hexanos) dio *tert*-butilo 3-(3-(ciclopentiletinil) fenil)propilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.70 g, 84%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.06-7.33 (m, 4H), 2.85 (quint, J = 7.4 Hz, 1H), 2.57-2.66 (m, 2H), 2.62 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.93-2.01 (m, 2H), 1.82 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.59 (m, 4H), 1.45 (m, 9H).

[00548] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 3-(3-(3-ciclopentilprop-1-inil) fenil)propilcarbamato seguido por purificación por HPLC preparativa (Método 001P) dio el Ejemplo **39** trifluoroacetamida en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.4 g, 10%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 7.69 (br s, 2H), 7.14-7.34 (m, 4H), 2.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.80 (m, 4H), 1.48-1.70 (m, 4H), 1.22-1.40 (m, 2H).

EJEMPLO 40

PREPARACIÓN DE 3-(3-(3,3-DIMETILBUT-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



[00549] 3-(3-(3,3-Dimetilbut-1-inil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el

190

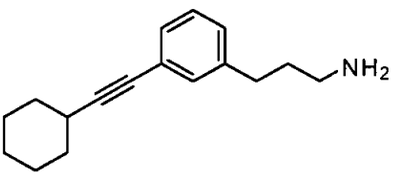
método descrito en el Ejemplo **36**.

[00550] **Etapa 1**: El acoplamiento de 3,3-dimetilbut-1-ino con el Bromuro **34** dio *tert*-butilo 3-(3-(3,3-dimetilbut-1-inil) fenil)propilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.43 g, 54%).

[00551] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 3-(3-(3,3-dimetilbut-1-inil) fenil)propilcarbamato después de purificación por HPLC preparativa (Método 001P) dio el Ejemplo **40** trifluoroacetato en forma de un sólido amarillo pálido. Rendimiento (0.08 g, 18%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (br s, 3H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.82 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H).

EJEMPLO 41

PREPARACIÓN DE 3-(3-(CICLOHEXILETINIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



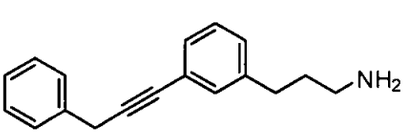
[00552] 3-(3-(Ciclohexiletinil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **36**.

[00553] **Etapa 1**: El acoplamiento de etinilciclohexano con el Bromuro **34** se llevó a cabo siguiendo el método usado en el Ejemplo **36**. La purificación por cromatografía instantánea (EtOAc al 5%-hexanos) dio *tert*-butilo 3-(3-(ciclohexiletinil) fenil)propilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.50 g, 57%).

[00554] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 3-(3-(ciclohexiletinil) fenil)propilcarbamato seguido por purificación por HPLC preparativa (Método 001P) dio el Ejemplo **41** trifluoroacetato en forma de un sólido color crema. Rendimiento (0.21 g, 40%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (br s, 3H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 3H), 2.74-2.79 (m, 1H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.82 (quint, J = 7.2 Hz, 4H), 1.67-1.68 (m, 2H), 1.32-1.52 (m, 6H).

EJEMPLO 42

PREPARACIÓN DE 3-(3-(3-FENILPROP-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



191

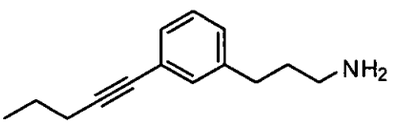
[00555] 3-(3-(3-Fenilprop-1-inil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **36**.

[00556] **Etapa 1**: El acoplamiento de prop-2-inilbenceno con el Bromuro **34** dio *tert*-butilo 3-(3-(3-fenilprop-1-inil) fenil)propilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.85 g, 73%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.43 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.10-7.28 (m, 5H), 4.52 (br s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.14-3.16 (m, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.80 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).

[00557] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 3-(3-(3-fenilprop-1-inil) fenil)propilcarbamato seguido por purificación por HPLC preparativa (Método -001P) dio el Ejemplo **42** trifluoroacetato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.45 g, 51%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (br s, 3H), 7.35-7.42 (m, 4H), 7.25-7.31 (m, 4H), 7.20-7.22 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.82 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H).

EJEMPLO 43

PREPARACIÓN DE 3-(3-(PENT-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



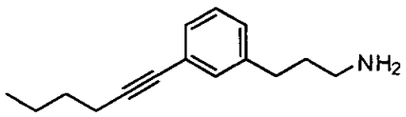
[00558] 3-(3-(Pent-1-inil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **36**.

[00559] **Etapa 1**: El acoplamiento de 1 pent-1-ino con el Bromuro **34** dio *tert*-butilo 3-(3-(pent-1-inil) fenil)propilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.35 g, 58%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.07-7.33 (m, 4H), 4.52 (br s, 1H), 3.14-3.15 (m, 2H), 2.58-2.66 (m, 2H), 2.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.79 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.64 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.05 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[00560] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 3-(3-(pent-1-inil) fenil)propilcarbamato seguido por purificación por HPLC preparativa (Método 001P) dio el Ejemplo **43** trifluoroacetato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.17 g, 32%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (br s, 3H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17-7.25 (m, 3H), 2.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.82 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.51-1.60 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

EJEMPLO 44

PREPARACIÓN DE 3-(3-(HEX-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



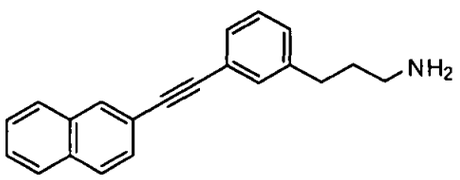
[00561] 3-(3-(Hex-1-inil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **36**.

[00562] **Etapa 1**: El acoplamiento de hex-1-ino con el Bromuro **34** dio *tert*-butilo 3-(3-(hex-1-inil) fenil)propilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.64 g, 64%).

[00563] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 3-(3-(hex-1-inil) fenil)propilcarbamato seguido por purificación por HPLC preparativa (Método 004P) dio el Ejemplo **44** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.17 g, 33%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (br s, 3H), 7.28 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17-7.25 (m, 3H), 2.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.82 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 1.52 (quint, J = 7.0 Hz, 2H), 1.44 (quint, J = 7.0 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

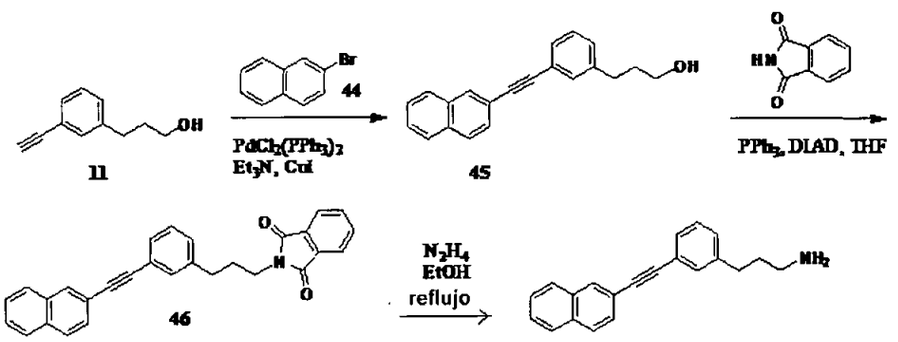
EJEMPLO 45

PREPARACIÓN DE 3-(3-(NAFTALEN-2-ILETINIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



[00564] 3-(3-(Naftalen-2-iletinil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método descrito en el Esquema 8.

ESQUEMA 8



[00565] **Etapa 1**: El acoplamiento de alcohol **11** con 2-bromonaftaleno (**44**) siguiendo el método descrito en el Ejemplo **17** dio el alcohol **45**. Rendimiento (0.40 g, 45%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (br s, 1H), 7.80-7.83 (m, 2H), 7.58 (dd, J =8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.41-7.43(m, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H),

RB

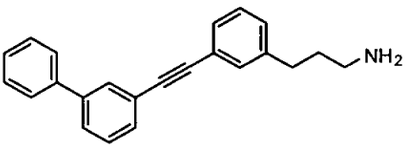
4.77 (br s, 1H), 4.11 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.99 (quint, J = 6.8 Hz, 2H).

[00566] **Etapa 2:** El acoplamiento de alcohol **45** con ftalimida siguiendo el método descrito en el Ejemplo **17** dio el alquino **46**. Rendimiento (0.40 g, 80%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82-7.88 (m, 4H), 7.76 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 2H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.09 (quint, J = 7.2 Hz, 2H).

[00567] **Etapa 3:** La desprotección del alquino **46** siguiendo el método descrito en el Ejemplo **17** después de purificación por HPLC preparativa (Método 004P) dio el Ejemplo **45** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.12 g, 44%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.80-7.95 (m, 3H), 7.69 (br s, 2H), 7.57-7.62 (m, 3H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.87 (quint, J = 7.6 Hz, 2H).

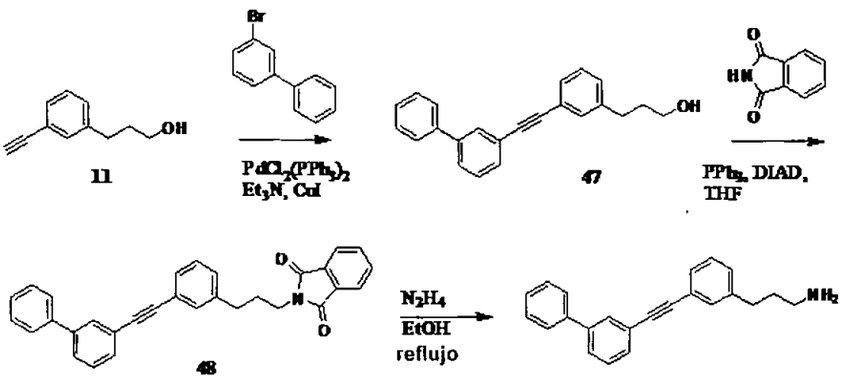
EJEMPLO 46

PREPARACIÓN DE 3-(3-(BIFENIL-3-ILETINIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



[00568] 3-(3-(Bifenil-3-iletinil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método descrito en el Esquema 9.

ESQUEMA 9



[00569] **Etapa 1:** El acoplamiento de alcohol **11** con 3-bifenilacetileno se llevó a cabo siguiendo el método descrito en el Ejemplo **1**. La purificación por cromatografía instantánea (EtOAc al 5%-hexanos) dio el alcohol **47** en forma de un aceite pardo.

194

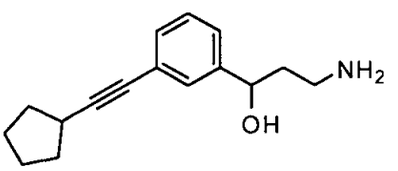
Rendimiento (0.560 g, 67%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.78 (br s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.48 (m, 6H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.70 (dt, *J* = 6.2, 5.2 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.92 (quint., *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H).

[00570] **Etapa 2:** El acoplamiento de alcohol **47 con** ftalimida se llevó a cabo siguiendo el método descrito en el Ejemplo 17. La purificación por cromatografía instantánea (6% EtOAc-hexanos) dio el alquino **48**. Rendimiento (0.320 g, 42%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.32-7.57 (m, 8H), 7.18-7.25 (m, 2H), 3.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.02-2.09 (m, 2H).

[00571] **Etapa 3:** La desprotección del alquino **48** siguiendo el método descrito en el Ejemplo **17** seguido por purificación por HPLC preparativa (Método 001P) dio el Ejemplo **46** trifluoroacetato en forma de un sólido blanco pegajoso. Rendimiento (0.16 g, 52%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (br s, 1H), 7.71-7.15 (m, 3H), 7.67 (br s, 2H), 7.38-7.55 (m, 8H), 7.28-7.30 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 2H), 2.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.86 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H).

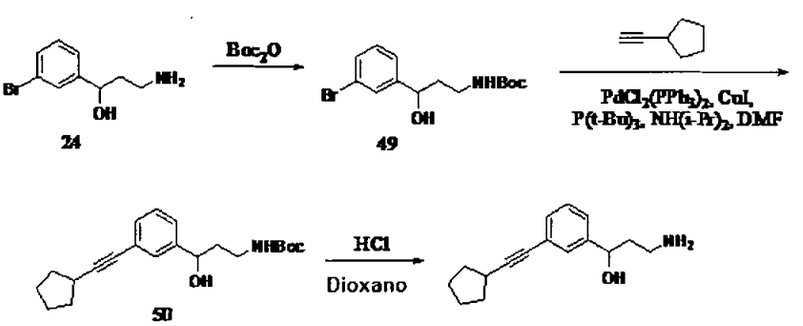
EJEMPLO 47

PREPARACIÓN DE 3-AMINO-1-(3-(CICLOPENTILETINIL) FENIL)PROPAN-1-OL



[00572] 3-Amino-1-(3-(ciclopentiletinil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 10.

ESQUEMA 10



[00573] Etapa **1**: El acoplamiento de bromuro **24** con di-*tert*-butilo dicarbonato se llevó a cabo siguiendo el método usado en el Ejemplo **20**. La purificación por cromatografía instantánea (13% EtOAc-hexanos) produjo *tert*-butilo 3-(3-bromofenil)-

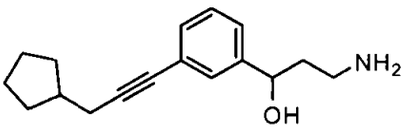
3-hidroxipropilcarbamato (**49**) en forma de un aceite pardo espeso. Rendimiento (4.0 g, 48%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.71 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.64 (br s, 1H), 3.50-3.59 (m, 1H), 3.12-3.19 (m, 1H), 1.77-1.87 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[00574] **Etapa 2**: El acoplamiento de etinilciclopentano con *tert*-butilo 3-(3-bromofenil)-3-hidroxipropilcarbamato (**49**) dio *tert*-butilo 3-(3-(ciclopentiletinil) fenil)-3-hidroxipropilcarbamato (**50**) en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.386 g, 92%).

[00575] **Etapa 3:** La desprotección de *tert*-butilo 3-(3-(ciclopentiletinil) fenil)-3-hidroxipropilcarbamato (**50**) seguido por purificación por HPLC preparativa (Método 001P) dio el Ejemplo **47** trifluoroacetato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.15 g, 37%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (br s, 3H), 7.17-7.31 (m, 4H), 4.85 (dd, *J* = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 3.11-3.17 (m, 2H), 2.69 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.56-2.02 (m, 10H).

EJEMPLO 48

PREPARACIÓN DE 3-AMINO-1-(3-(3-CICLOPENTILPROP-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-OL



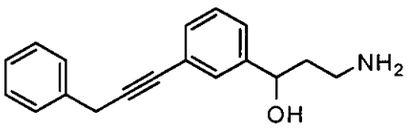
[00576] 3-Amino-1-(3-(3-ciclopentilprop-1-inil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **47**.

[00577] **Etapa 1**: El acoplamiento de prop-2-inilciclopentano con *tert*-butilo 3-(3-bromofenil)-3-hidroxipropilcarbamato (**49**) dio *tert*-butilo 3-(3-(3-ciclopentilprop-1-inil) fenil)-3-hidroxipropilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.11 g, 26%).

[00578] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 3-(3-(3-ciclopentilprop-1-inil) fenil)-3-hidroxipropilcarbamato seguido por purificación por HPLC preparativa (Método 001P) dio el Ejemplo **48** trifluoroacetato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.05 g, 44%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 (br s, 3H), 7.26-7.35 (m, 4H), 4.67 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 2.81-2.86 (m, 2H), 2.09 (quint, *J* = 8.8 Hz, 2H), 1.74-1.88 (m, 5H), 1.52-1.65 (m, 4H), 1.27-1.35 (m, 2H).

EJEMPLO 49

PREPARACIÓN DE 3-AMINO-1-(3-(3-FENILPROP-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-OL



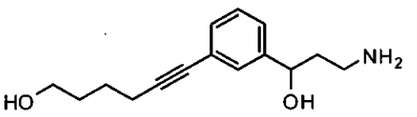
[00579] 3-Amino-1-(3-(3-fenilprop-1-inil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **47**.

[00580] **Etapa 1**: El acoplamiento de prop-2-inilbenceno con el Bromuro **49** dio *tert*-butilo 3-hidroxi-3-(3-(3-fenilprop-1-inil) fenil)propilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.404 g, 91%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.45 (m, 3H), 7.32-7.36 (m, 3H), 7.20-7.29 (m, 3H), 4.87 (br s, 1H), 4.72 (br s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.51-3.54 (m, 1H), 3.35 (br s, 1H), 3.12-3.19 (m, 1H), 1.81-1.84 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

[00581] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 3-hidroxi-3-(3-(3-fenilprop-1-inil) fenil)propilcarbamato seguido por purificación por HPLC preparativa (Método 001P) dio el Ejemplo **49** trifluoroacetato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.114 g, 27%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (br s, 3H), 7.26-7.37 (m, 5H), 7.16-7.23 (m, 4H), 4.79 (dd, *J* = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.02-3.16 (m, 2H), 1.93-1.98 (m, 2H).

EJEMPLO 50

PREPARACIÓN DE 6-(3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL) FENIL)HEX-5-IN-1-OL



[00582] 6-(3-(3-Amino-1-hidroxipropil) fenil)hex-5-in-1-ol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **47**.

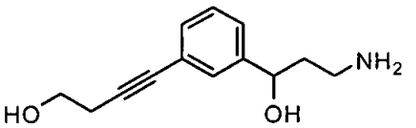
[00583] **Etapa 1**: El acoplamiento de hex-5-in-1-ol con el Bromuro **49** dio *tert*-butilo 3-hidroxi-3-(3-(6-hidroxihex-1-inil) fenil)propilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.405 g, 77%).

[00584] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 3-hidroxi-3-(3-(6-hidroxihex-1-inil) fenil)propilcarbamato seguido por purificación por HPLC preparativa (Método 004P) dio el Ejemplo **50** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.12 g, 32%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (br s, 3H), 7.25-7.35 (m, 4H), 5.51 (br s , 1H), 4.68 (dd, *J* = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.40-3.44 (m, 2H), 2.77-2.88 (m, 2H), 2.41-2.44 (m, 2H), 1.80-1.93 (m, 2H), 1.56-1.62 (m, 4H).

EJEMPLO 51

PREPARACIÓN DE 4-(3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL) FENIL)BUT-3-IN-1-OL

P97



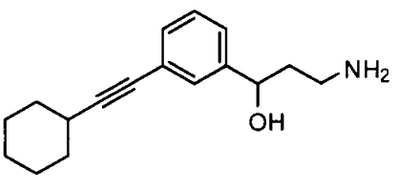
[00585] 4-(3-(3-Amino-1-hidroxipropil) fenil)but-3-in-1-ol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **47**.

[00586] **Etapa 1**: El acoplamiento de but-3-in-1-ol con el Bromuro **49** dio *tert*-butilo 3-hidroxi-3-(3-(4-hidroxibut-1-inil) fenil)propilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.27 g, 56%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 (s, 1H), 7.31 (m, 3H), 5.60 (s, 1H), 3.89 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

[00587] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 3-hidroxi-3-(3-(4-hidroxibut-1-inil) fenil)propilcarbamato seguido por purificación por HPLC preparativa (Método 004P) dio el Ejemplo **51** clorhidrato en forma de un aceite claro. Rendimiento (0.03 g, 8%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 7.64 (br s, 3H), 7.26-7.36 (m, 4H), 4.90 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 7.7, 4.6 Hz, 1H), 3.58 (dt, J = 6.4, 5.9 Hz, 2H), 2.80-2.85 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 1.81-1.88 (m, 2H).

EJEMPLO 52

PREPARACIÓN DE 3-AMINO-1-(3-(CICLOHEXILETINIL) FENIL)PROPAN-1-OL



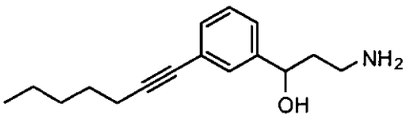
[00588] 3-Amino-1-(3-(ciclohexiletinil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **47**.

[00589] **Etapa 1**: El acoplamiento de etinilciclohexano con el Bromuro **49** dio *tert*-butilo 3-(3-(ciclohexiletinil) fenil)-3-hidroxipropilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.3 g, 75%).

[00590] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 3-(3-(ciclohexiletinil) fenil)-3-hidroxipropilcarbamato seguido por purificación por HPLC preparativa (Método 004 P) dio el Ejemplo **52** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.05 g, 16%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (br s, 3H), 7.23-7.34 (m, 4H), 5.61 (br s, 1H), 4.68 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 2.77-2.87 (m, 2H), 2.61-2.65 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 4H), 1.67-1.69 (m, 2H), 1.42-1.51 (m, 3H), 1.32-1.39 (m, 3H).

EJEMPLO 53

PREPARACIÓN DE 3-AMINO-1-(3-(HEPT-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-OL



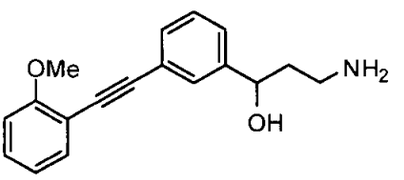
[00591] 3-Amino-1-(3-(hept-1-inil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **47**.

[00592] **Etapa 1**: El acoplamiento de hept-1-ino con el Bromuro **49** dio *tert*-butilo 3-(3-(hept-1-inil) fenil)-3-hidroxipropilcarbamato en forma de un aceite claro. Rendimiento 0.32 g, 60%).

[00593] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 3-(3-(hept-1-inil) fenil)-3-hidroxipropilcarbamato seguido por purificación por HPLC preparativa (Método 004P) dio el Ejemplo **53** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.03 g, 11%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (br s, 3H), 7.24-7.33 (m, 4H), 5.59 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.65-4.67 (m, 1H), 2.82 (br s, 2H), 2.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.49-1.55 (m, 2H), 1.28-1.40 (m, 4H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

EJEMPLO 54

PREPARACIÓN DE 3-AMINO-1-(3-((2-METOXIFENIL)ETINIL) FENIL)PROPAN-1-OL



[00594] 3-Amino-1-(3-((2-metoxifenil)etinil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **47**.

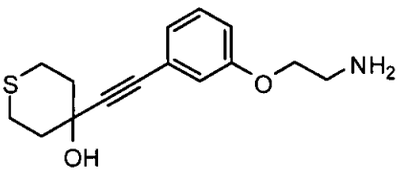
[00595] **Etapa 1**: El acoplamiento de 1-etinil-2-metoxibenceno con el Bromuro **49** dio *tert*-butilo 3-hidroxi-3-(3-((2-metoxifenil)etinil) fenil)propilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.23 g, 50%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 6.0 Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 3H), 6.97 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4, 1H), 4.88 (br s, 1H), 4.76 (quint\, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.54 (br s, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.18 (ddd, *J* = 14.4, 10.8, 5.2 Hz, 1H), 1.84-1.88 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

[00596] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 3-hidroxi-3-(3-((2-metoxifenil)etinil) fenil)propilcarbamato seguido por purificación por HPLC preparativa (Método 001P) dio el Ejemplo **54** trifluoroacetato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.15 g, 63%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (br s, 3H), 7.35-7.49 (m, 6H), 7.10 (d, *J* =

8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H).

EJEMPLO 55

PREPARACIÓN DE 4-((3-(2-AMINOETOXI) FENIL)ETINIL)TETRAHIDRO-2H-TIOPIRAN-4-OL



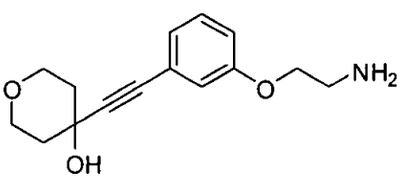
[00597] 4-((3-(3-Aminopropil) fenil)etinil)tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **18**.

[00598] **Etapa 1**: El acoplamiento de 4-etiniltetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ol con el Bromuro **19** en THF a 60 °C durante la noche seguido por la purificación por cromatografía instantánea (EtOAc/heptano (2:1)) dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)etinil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.822 g, 72%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.07 (dt, *J* =7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 8.2, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 4.10 (m, 3H), 3.79 (q, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.73-2.92 (m, 4H), 2.26-2.31 (m, 2H), 2.01-2.04 (m, 2H).

[00599] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)etinil) fenil)propil)acetamida seguido por la purificación por cromatografía instantánea (CH_2Cl_2/EtOH/NH_4OH 85:14:1) dio el Ejemplo **55** en forma de un sólido blanco amorfo. Rendimiento (0.41 g, 68%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23–7.28 (m, 1H), 6.93-6.98 (m, 3H), 6.72 (br s, 1H), 5.69 (br s, 1H), 3.90 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.09 (dt, *J* = 13.0 y 4.6 Hz, 2H), 1.80 (quint, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.60 (br s, 2H).

EJEMPLO 56

PREPARACIÓN DE 4-((3-(2-AMINOETOXI) FENIL)ETINIL)TETRAHIDRO-2*H*-PIRAN-4-OL



[00600] 4-((3-(2-Aminoetoxi) fenil)etinil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **55**.

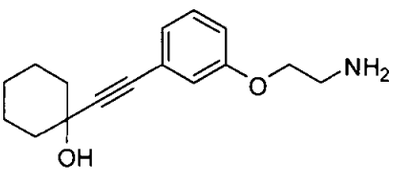
200

[00601] **Etapa 1**: El acoplamiento de 4-etiniltetrahidro-2*H*-piran-4-ol con el Bromuro **19** dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.12 g, 22%).

[00602] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil) fenil)propil)acetamida dio el Ejemplo **56** en forma de un sólido blanco amorfo. Rendimiento (0.050 g, 57%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.23–7.27 (m, 1H), 6.93-6.98 (m, 3H), 5.70 (br s, 1H), 3.90 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.72-3.78 (m, 2H), 3.51-3.57 (m, 2H), 2.83 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.82-1.97 (m, 2H), 1.64-1.70 (m, 2H), 1.52 (br s, 2H).

EJEMPLO 57

PREPARACIÓN DE 1-((3-(2-AMINOETOXI) FENIL)ETINIL)CICLOHEXANOL



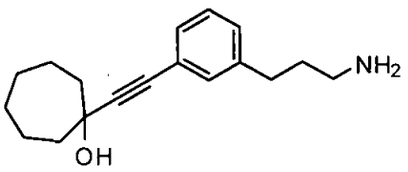
[00603] 1-((3-(2-Aminoetoxi) fenil)etinil)ciclohexanol se preparó siguiendo los métodos usados en el Ejemplo **32**.

[00604] **Etapa 1**: El acoplamiento de 1-etinilciclohexanol con el Bromuro **17** dio 2-(2-(3-((1-hidroxiciclohexil)etinil) fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (1.22 g, 57%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.82-7.88 (m, 4H), 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (dt, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.84-6.88 (m, 2H), 5.38 (bs, 1H), 4.20 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H), 1.41-1.53 (m, 5H), 1.22-1.94 (m,1H).

[00605] **Etapa 2:** La desprotección de 2-(2-(3-((1-hidroxiciclohexil)etinil) fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona siguiendo el método descrito en el Ejemplo **17** excepto que la temperatura de reacción fue 70 °C, dio el Ejemplo **57** en forma de un sólido blanco amorfo. Rendimiento (0.47 g, 67%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □7.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (dt, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.88-6.91 (m, 2H), 5.35 (bs, 1H), 3.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.77-1.84 (m, 2H), 1.45-1.63 (m, 9H), 1.20-1.23 (m,1H).

EJEMPLO 58

PREPARACIÓN DE 1-((3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)ETINIL)CICLOHEPTANOL



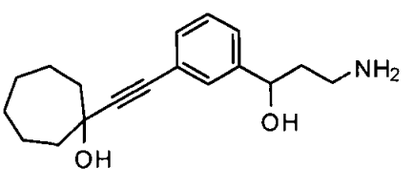
[00606] 1-((3-(3-Aminopropil) fenil)etinil)cicloheptanol se preparó siguiendo los métodos descritos en el Ejemplo **32**.

[00607] **Etapa 1**: El acoplamiento de 1-etinilcicloheptanol con el Bromuro **3**, siguiendo el método usado para preparar Ejemplo **17** dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-((1-hidroxicicloheptil)etinil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (1.78 g, 60%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 9.40 (s, 1H), 7.26 (t, *J* =7.6, 1H), 7.17-7.22 (m, 3H), 5.26 (s, 1H), 3.16 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H), 1.73-1.79 (m, 4H), 1.45-1.63 (m, 8H).

[00608] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-((1-hidroxicicloheptil)etinil) fenil)propil)acetamida siguiendo el método usado para preparar Ejemplo **1** dio el Ejemplo **58** en forma de un aceite claro. Rendimiento (0.635 g, 86%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 3H), 5.28 (br s, 1H), 2.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H), 1.73-1.79 (m, 2H), 1.44-1.63 (m, 10H), 1.32 (br s, 2H).

EJEMPLO 59

PREPARACIÓN DE 1-((3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL) FENIL)ETINIL)CICLOHEPTANOL



[00609] 1-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)cicloheptanol se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **32**.

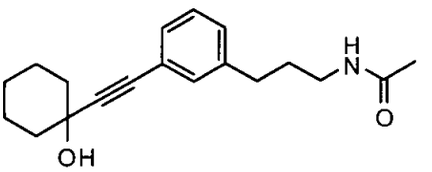
[00610] **Etapa 1**: El acoplamiento de 1-etinilcicloheptanol con el Bromuro **25** seguido por la purificación por cromatografía instantánea (2:1 to 3:2 a 1:1 hexanos/EtOAc) dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-((1hidroxicicloheptil)etinil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.97 g, 57%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.28 (dt, *J* =6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 2H), 4.84 (ddd, *J* = 6.4, 5.2, 3.2 Hz, 1H), 3.66 (dddd, *J* = 12.0, 7.2, 6.8, 6.8 Hz, 1H), 3.64 (dddd, *J* = 12.4, 8.0, 5.6, 4.8 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 14.0, 7.6 Hz, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.86-2.00 (m, 4H), 1.56-1.76 (m, 8H).

[00611] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxicicloheptil)etinil) fenil)propil)acetamida seguido por cromatografía instantánea (9:1 CH_2Cl_2/MeOH to 9:1 to 8:2 CH_2Cl_2/10 % NH_4OH concentrado en MeOH) dio el

Ejemplo **59**. El aceite húmedo resultante se disolvió en CH_2C_{l2} y se secó sobre $MgSO_4$ y se efectuó concentración bajo presión reducida para dar el Ejemplo **59** en forma de un aceite claro el cual solidificó en forma de un sólido blanco por reposo. Rendimiento (0.41 g, 36%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 (br s, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.65 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.55-2.65 (m, 2H), 1.94 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 2H), 1.74-1.79 (m, 2H), 1.42-1.66 (m, 10H).

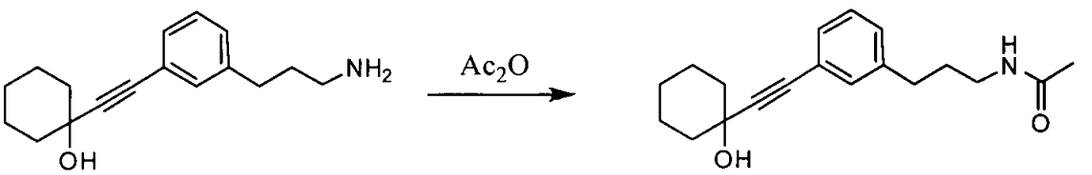
EJEMPLO 60

PREPARACIÓN DE *N*-(3-(3-((1-HIDROXICICLOHEXIL)ETINIL) FENIL)PROPIL)ACETAMIDA



[00612] *N*-(3-(3-((1-Hidroxiciclohexil)etinil) fenil)propil)acetamida se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 11.

ESQUEMA 11

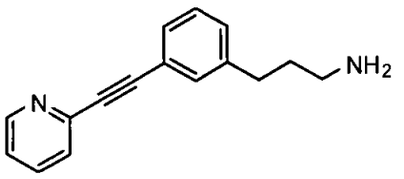


Example **11**

[00613] 1-((3-(3-Aminopropil) fenil)etinil)ciclohexanol (Ejemplo **11**) (0.057 g, 0.19 mmol) se agitó en anhídrido acético (2.0 ml) durante 2 h a temperatura ambiente. Se agregó agua (10 ml) con rotación y sonicación. El producto fue recogido por filtración y se lavó con agua (2 x 5 ml) y se secó bajo vacío durante la noche dando el Ejemplo **60** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.050 g, 76%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.81 (bs, 1H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16-7.19 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 2.99 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.80-1.84 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.43-1.68 (m, 9H), 1.20-1.23 (m, 1H).

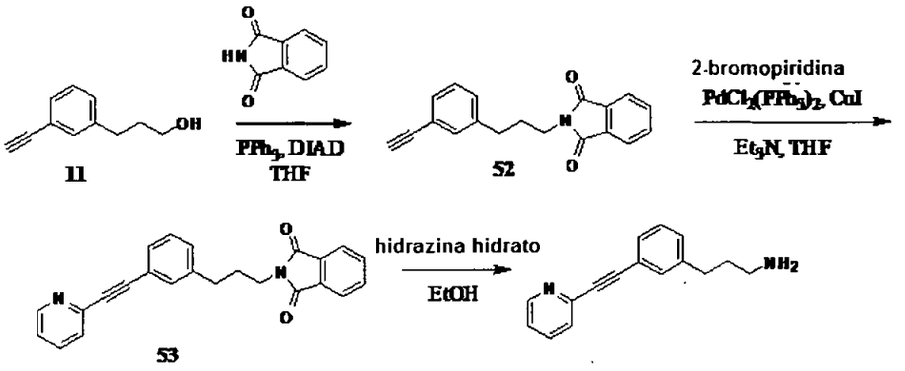
EJEMPLO 61

PREPARACIÓN DE 3-(3-(PIRIDIN-2-ILETINIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



[00614] 3-(3-(Piridin-2-iletinil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 12.

ESQUEMA 12



[00615] **Etapa 1:** El acoplamiento de alcohol **11 con** ftalimida siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo **17** excepto que se usó diisopropilo azodicarboxilato en lugar de azodicarboxilato de dietilo dio el alquino **52**. Rendimiento (6 g, 76%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (dd, *J* = 5.2, 2.8 Hz, 2H), 7.70 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 3.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.66 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.02 (quint, *J*= 7.2 Hz, 2H).

[00616] **Etapa 2:** El acoplamiento de 2-bromopiridina con alquino **52** siguiendo el método descrito en el Ejemplo **17** dio 2-(3-(3-(piridin-2-iletinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona (**53**) en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.6 g, 80%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):□8.62 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.71 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (dt, *J* = 7.2, 1.6 Hz , 1H), 7.20-7.28 (m, 3H), 3.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (t , *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.04 (quint , *J* = 7.6 Hz, 2H).

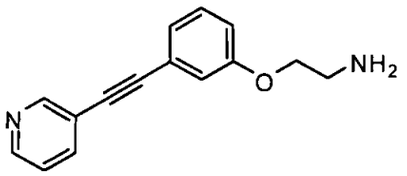
[00617] **Etapa 3:** La desprotección de 2-(3-(3-(piridin-2-iletinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona (**53**) se llevó a cabo siguiendo el método descrito en el Ejemplo **17** excepto que la reacción fue conducida a temperatura ambiente durante la noche. Purificación por HPLC preparativa (Método 001P) dio el Ejemplo **61** trifluoroacetato en forma de un aceite pardo. El trifluoroacetato se suspendió en CH_2Cl_2 (15 ml) y se batió con amoniaco acuoso (12.5 %, 20 mL). La capa orgánica fue lavada con agua seguida por salmuera, con secado sobre Na2SO4 anhidro y se efectuó concentración bajo presión reducida para dar el Ejemplo **61** en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.20 g, 35%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 8.65 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24-7.44 (m, 4H), 2.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H),

204

2.57 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.70 (quint, J = 6.8 Hz, 2H).

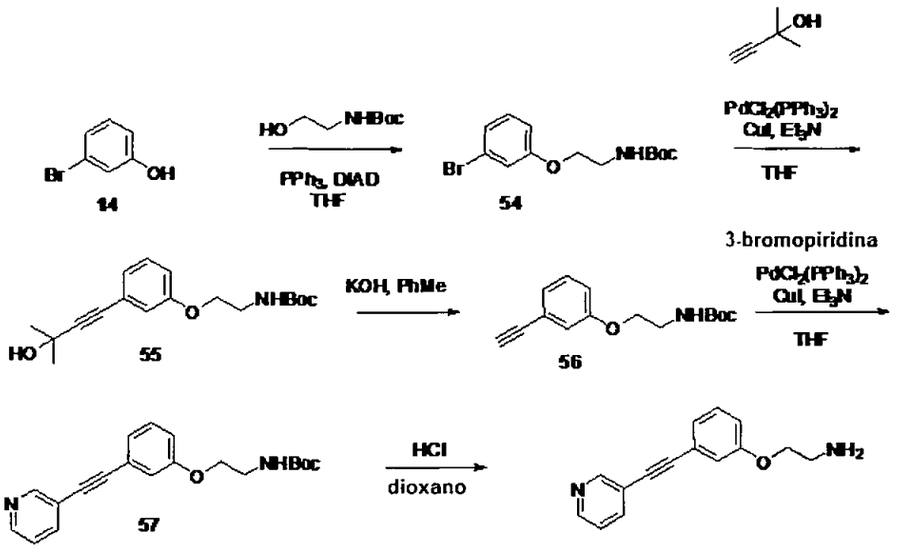
EJEMPLO 62

PREPARACIÓN DE 2-(3-(PIRIDIN-3-ILETINIL) FENOXI)ETANAMINA



[00618] 2-(3-(Piridin-3-iletinil) fenoxi)etanamina se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 13.

ESQUEMA 13



[00619] **Etapa 1:** El acoplamiento de 3-bromofenol (**14**) con *N*-Boc-etanolamina siguiendo el método usado en el Ejemplo **17** dio el bromuro **54** en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (8.34 g, 91%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 8.0, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 4.95 (bs, 1H), 4.00 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.53 (quint, J = 5.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

[00620] **Etapa 2:** El acoplamiento de bromuro **54** con alquino **9** siguiendo el método usado en el Ejemplo **17** dio el alquino **55** en forma de un sólido color bronce. Rendimiento (0.90 g, 90%):^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):□ 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.4, 2.8, 0.8 Hz, 1 H), 4.97 (br s, 1H), 4.01 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.51-3.52 (m, 2H), 1.62, (s, 6H), 1.56(s, 9H).

[00621] **Etapa 3:** El tratamiento del alquino **55** con KOH siguiendo el método usado en

205

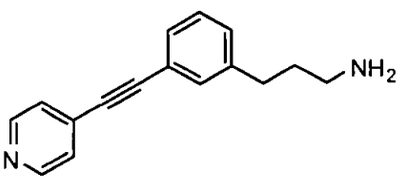
el Ejemplo **17** dio el alquino **56** en forma de un aceite pardo Rendimiento (0.2 g, 80%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)□7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 6.90 (ddd, *J* = 8.4, 2.8, 0.8 Hz, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.01 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.49-3.54 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).

[00622] **Etapa 4:** El acoplamiento del alquino **56** con 3-bromopiridina siguiendo el método usado en el Ejemplo **17** dio el alquino **57** en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.340 g, 44%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):□8.76 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz ,1H), 7.81 (dt, *J* = 8.0, 1.6 Hz ,1H), 7.29 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz , 1H), 7.06 (br s,1H), 6.92 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.05 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.54 (q, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)

[00623] **Etapa 5:** La desprotección del alquino **57** con HCl/dioxano siguiendo el método usado en el Ejemplo **36** dio el Ejemplo **62** clorhidrato en forma de un líquido blancuzco. Rendimiento (0.230 g, 83%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 8.78 (br s, 1H), 8.60 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (br s, 3H), 8.02-8.04 (m, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.19 (dd, *J* = 10.4, 5.6 Hz, 2H).

EJEMPLO 63

PREPARACIÓN DE 3-(3-(PIRIDIN-4-ILETINIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



[00624] 3-(3-(Piridin-4-iletinil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **61**.

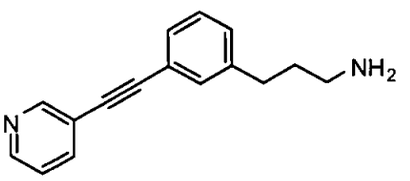
[00625] **Etapa 1:** El acoplamiento de 4-bromopiridina con alquino **52** y la purificación por cromatografía instantánea (1EtOAc al 5%-hexanos) dio 2-(3-(3-(piridin-4-iletinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido amarillo. Rendimiento (0.271g, 53%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)□□8.58 (dd, *J* = 4.4, 1.6Hz, 2H), 7.48 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.60 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H).

[00626] **Etapa 2:** La desprotección de 2-(3-(3-(piridin-4-iletinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio, después de conversión a la base libre, el Ejemplo **63** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.023 g, 13%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 8.58 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.85-7.52, (m, 4H), 7.48 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (m,

1H), 7.30 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.89 (quint, *J* = 8.0 Hz, 2H).

EJEMPLO 64

PREPARACIÓN DE 3-(3-(PIRIDIN-3-ILETINIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



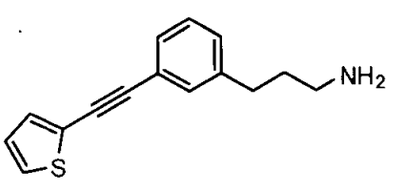
[00627] 3-(3-(Piridin-3-iletinil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **61**.

[00628] **Etapa 1:** El acoplamiento de 3-bromopiridina con alquino **52** dio 2-(3-(3-(piridin-4-iletinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.032 g, 42%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)□□8.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 5.2, 2.8 Hz, 2H), 7.80 (dt, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 5.2, 2.8 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 4H), 3.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.05 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H).

[00629] **Etapa 2:** La desprotección de 2-(3-(3-(piridin-4-iletinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio, después de conversión a la base libre, el Ejemplo **64** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.135 g, 65%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 8.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 5.2,2.0 Hz, 1H), 8.55 (dt, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.30 (obs m, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.60 (quint, *J* = 8.4 Hz, 2H).

EJEMPLO 65

PREPARACIÓN DE 3-(3-(TIOFEN-2-ILETINIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



[00630] 3-(3-(Tiofen-2-iletinil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **61**.

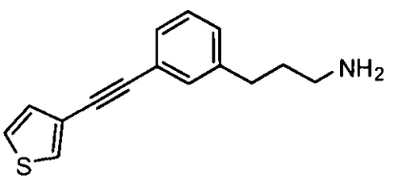
207

[00631] **Etapa 1**: El alquino **52** se sometió a acoplamiento con 2-bromotiofeno y se purificó por cromatografía instantánea (1EtOAc al 5%-hexanos) para dar 2-(3-(3-(tiofen-2-iletinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido amarillo. Rendimiento (0.490 g, 50%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.71 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 3H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 5.2, 3.6 Hz, 1H), 3.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (quint., *J* = 7.6 Hz, 2H).

[00632] **Etapa 2**: 2-(3-(3-(Tiofen-2-iletinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona se desprotegió siguiendo the método en el Ejemplo **61**. La mezcla de reacción fue diluida con éter dietílico y el precipitado fue retirado por filtración. El filtrado se efectuó concentración bajo presión reducida y la etapa de precipitación con éter dietílico fue repetida. La purificación por HPLC preparativa (método 001) dio el Ejemplo **65** trifluoroacetato en forma de un sólido de color crema. Rendimiento (0.210 g, 65%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (br s, 3H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 5.2, 3.6 Hz, 1H), 2.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.92-1.99 (m, 2H).

EJEMPLO 66

PREPARACIÓN DE 3-(3-(TIOFEN-3-ILETINIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



[00633] 3-(3-(Tiofen-3-iletinil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo **61**.

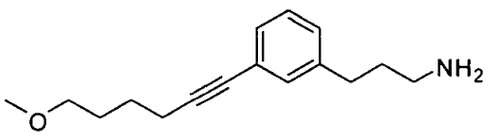
[00634] **Etapa 1**: El acoplamiento del alquino **52** con 3-bromotiofeno y la purificación por cromatografía instantánea (17% EtOAc-hexanos) dio 2-(3-(3-(tiofen-3-iletinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un líquido blancuzco. Rendimiento (0.441 g, 43%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 2H), 7.71 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 2H), 7.51 (dd, *J* = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.04 (quint., *J* = 7.6 Hz, 2H).

[00635] **Etapa 2**: La desprotección de 2-(3-(3-(tiofen-3-iletinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **65**, excepto que la purificación por HPLC no fue necesaria, dio el Ejemplo **66** en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.190 g, 66%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51-7.52 (m, 1H), 7.15-7.36 (m, 6H), 2.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H),

1.54 (br s, 2H).'

EJEMPLO 67

PREPARACIÓN DE 3-(3-(6-METOXIHEX-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



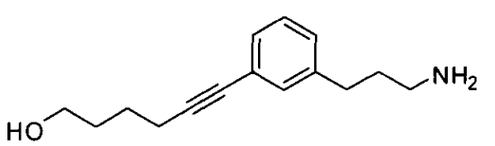
[00636] 3-(3-(6-Metoxihex-1-inil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método en el Ejemplo **36**.

[00637] **Etapa 1**: El acoplamiento de bromuro de arilo **34** con 6-metoxihex-1-ino siguiendo el método usado for the preparación del Ejemplo **36** y la purificación por cromatografía instantánea (10% EtOAc-hexanos) dio *tert*-butilo 3-(3-(6-metoxihex-1-inil) fenil)propilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.20 g, 36%).

[00638] **Etapa 2**: La desprotección de *tert*-butilo 3-(3-(6-metoxihex-1-inil) fenil)propilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo **36,** excepto que CH_2Cl_2 se usó como cosolvente en la reacción (HCl-dioxano solución: CH_2Cl_2 7:5), y la purificación por HPLC preparativa (Método 004P) dio el Ejemplo **67** clorhidrato en forma de un sólido blancuzco. Rendimiento (0.050 g, 30%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (br s, 3H), 7.10-7.24 (m, 4H), 4.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.98 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.04-2.12 (m, 2H), 1.82-1.89 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 2H).

EJEMPLO 68

PREPARACIÓN DE 6-(3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)HEX-5-IN-1-OL



[00639] 6-(3-(3-Aminopropil) fenil)hex-5-in-1-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **36**.

[00640] **Etapa 1**: El acoplamiento de hex-5-in-1-ol con el Bromuro **34** se llevó a cabo siguiendo el método usado en el Ejemplo **36**. La purificación por cromatografía instantánea (30% EtOAc-hexanos) dio *tert*-butilo 3-(3-(6-hidroxihex-1-inil) fenil)propilcarbamato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.350 g, 66%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17-7.23 (m, 3H), 7.07-7.10 (m, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 4.53 (br s, 1H), 3.72 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.10-3.18 (m, 2H), 2.60 (t, J = 8.0 Hz, 2H),

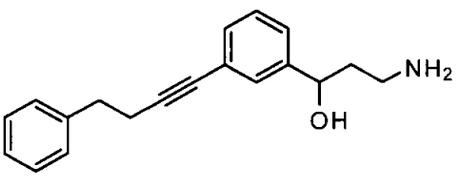
2009

2.46 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.63-1.83 (m, 6H), 1.44 (s, 9H).

[00641] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 3-(3-(6-hidroxihex-1-inil) fenil)propilcarbamato siguiendo la purificación por HPLC preparativa usando el Método 001P dio el Ejemplo **68** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.140 g, 34%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (dm, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.68 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 7.6, 2H), 2.43 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.06 (quint., *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.71-1.79 (m, 2H), 1.61-1.68 (m, 2H).

EJEMPLO 69

PREPARACIÓN DE 3-AMINO-1-(3-(4-FENILBUT-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-OL



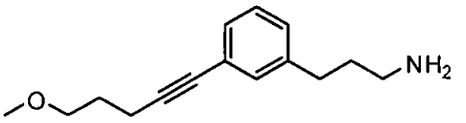
[00642] 3-Amino-1-(3-(4-fenilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el Esquema general usado en el Ejemplo **19** con modificaciones.

[00643] **Etapa 1**: El acoplamiento de bromuro de arilo **25** con but-3-inilbenceno siguiendo el método usado en el Ejemplo **1** y la purificación por cromatografía instantánea (20% EtOAc-hexanos) dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(4-fenilbut-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.340 g, 52%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.28-7.36 (m, 7H), 7.24-7.27 (m, 2H), 4.84-4.88 (m, 1H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.41 (ddd, *J* = 17.6, 8.0, 4.4 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 1.90-2.03 (m, 2H).

[00644] **Etapa 2**: La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(4-fenilbut-1-inil) fenil)propil)acetamida se llevó a cabo siguiendo el método usado en el Ejemplo **1,** excepto que la reacción se calentó durante la noche. La purificación por HPLC preparativa (método 004P) dio el Ejemplo **69** en forma de un sólido pardo. Rendimiento (0.085 g, 33%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21-7.34 (m, 9H), 4.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.68-2.74 (m, 4H), 1.68 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 0.86-0.92 (m, 1H).

EJEMPLO 70

PREPARACIÓN DE 3-(3-(5-METOXIPENT-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



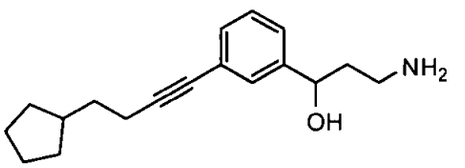
[00645] 3-(3-(5-Metoxipent-1-inil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **36**.

[00646] **Etapa 1**: El acoplamiento de bromuro de arilo **34** con 5-metoxipent-1-ino y la purificación por cromatografía instantánea (10% EtOAc-hexanos) dio *tert*-butilo 3-(3-(5-metoxipent-1-inil) fenil)propilcarbamato en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.170 g, 32%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17-7.23 (m, 3H), 7.08-7.10 (m, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.31 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.08-3.17 (m, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.94-2.01 (m, 2H), 1.76-1.83 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[00647] **Etapa 2**: La desprotección de *tert*-butilo 3-(3-(5-metoxipent-1-inil) fenil)propilcarbamato y la purificación por HPLC preparativa (método 001P) dio el Ejemplo **70** trifluoroacetato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.110 g, 92%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.11-7.24 (m, 4H), 4.30 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.02-2.11 (m, 2H), 1.94-2.00 (m, 2H).

EJEMPLO 71

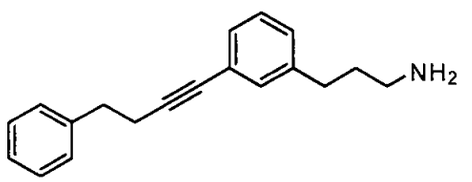
PREPARACIÓN DE 3-AMINO-1-(3-(4-CICLOPENTILBUT-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-OL



[00648] 3-Amino-1-(3-(4-ciclopentilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **69**.

EJEMPLO 72

PREPARACIÓN DE 3-(3-(4-FENILBUT-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



[00649] 3-(3-(4-Fenilbut-1-inil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método

211

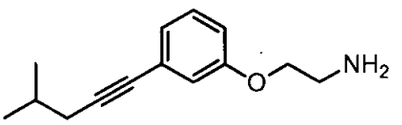
usado en el Ejemplo **36**.

[00650] **Etapa 1**: El acoplamiento de bromuro de arilo **34** con but-3-inilbenceno se llevó a cabo siguiendo el método usado en el Ejemplo **36**. La purificación por cromatografía instantánea (10% EtOAc-hexanos) dio *tert*-butilo 3-(3-(4-fenilbut-1-inil) fenil)propilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.40 g, 82%).

[00651] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 3-(3-(4-fenilbut-1-inil) fenil)propilcarbamato dio el Ejemplo **72** clorhidrato en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.74 (br s, 3H), 7.14-7.28 (m, 9H), 2.82 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.78 (quint., J = 7.6 Hz, 2H).

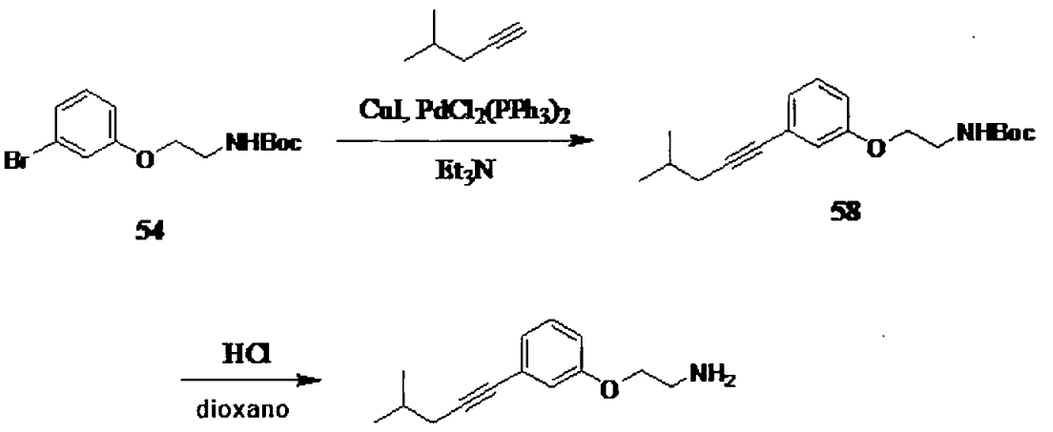
EJEMPLO 73

PREPARACIÓN DE 2-(3-(4-METILPENT-1-INIL) FENOXI)ETANAMINA



[00652] 2-(3-(4-Metilpent-1-inil) fenoxi)etanamina se preparó siguiendo el método descrito en el Esquema 14.

ESQUEMA 14



[00653] **Etapa 1**: El acoplamiento de bromuro de arilo **54** con 4-metilpent-1-ino siguiendo el método usado en el Ejemplo **1** y la purificación por cromatografía instantánea (20% EtOAc-hexanos) dio el alquino **58** en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.289 g, 48%).

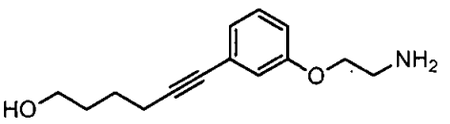
[00654] **Etapa 2**: La desprotección del alquino **58** siguiendo el método usado en el Ejemplo **36** y la purificación por HPLC preparativa (método 004P) dio el Ejemplo **73** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.040 g, 20%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (br s, 3H), 7.25 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92-6.98 (m, 3H), 4.14 (t, J

212

= 4.8 Hz, 2H), 3.15 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.78-1.84 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

EJEMPLO 74

PREPARACIÓN DE 6-(3-(2-AMINOETOXI) FENIL)HEX-5-IN-1-OL



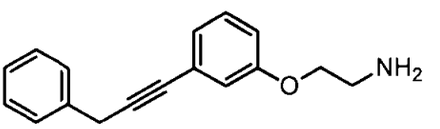
[00655] 6-(3-(2-Aminoetoxi) fenil)hex-5-in-1-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo 73.

[00656] **Etapa 1:** El acoplamiento de bromuro de arilo **54** con hex-5-in-1-ol y la purificación por cromatografía instantánea (1EtOAc al 5%-hexanos) produjo *tert*-butilo 2-(3-(6-hidroxihex-1-inil) fenoxi)etilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.500 g, 79%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.00 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 2H), 2.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.66-1.79 (m, 4H), 1.58 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).

[00657] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 2-(3-(6-hidroxihex-1-inil) fenoxi)etilcarbamato y purificación tal como se describe en el Ejemplo **73** dio el Ejemplo **74** clorhidrato en forma de un sólido pardo. Rendimiento (0.161 g, 40%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 8.15 (br s, 3H), 7.22-7.27 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 3H), 4.14 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.14-3.15 (m, 2H), 2.39 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.51-1.53 (m, 4H).

EJEMPLO 75

PREPARACIÓN DE 2-(3-(3-FENILPROP-1-INIL) FENOXI)ETANAMINA



[00658] 2-(3-(3-fenilprop-1-inil) fenoxi)etanamina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **73**.

[00659] **Etapa 1:** El acoplamiento de bromuro de arilo **54** con prop-2-inilbenceno y la purificación por cromatografía instantánea (EtOAc al 5%-hexanos) dio *tert*-butilo 2-(3-(3-fenilprop-1-inil) fenoxi)etilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.530 g, 79%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.42 (m, 3H), 7.05-7.23 (m, 4H),

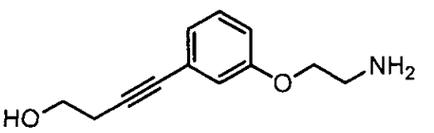
213

6.97 (s, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.01 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.52 (q, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

[00660] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 2-(3-(3-fenilprop-1-inil) fenoxi)etilcarbamato y purificación tal como se describe en el Ejemplo **73** dio el Ejemplo **75** clorhidrato en forma de un sólido de color crema. Rendimiento (0.208 g, 54%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (br s, 2H), 7.20-7.38 (m, 6H), 6.95-7.04 (m, 3H), 4.17 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.14 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H).

EJEMPLO 76

PREPARACIÓN DE 4-(3-(2-AMINOETOXI) FENIL)BUT-3-IN-1-OL



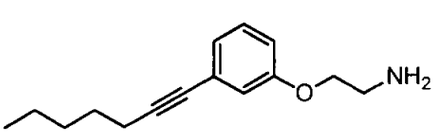
[00661] 4-(3-(2-Aminoetoxi) fenil)but-3-in-1-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **73**.

[00662] **Etapa 1:** El acoplamiento de bromuro de arilo **54** con but-3-in-1-ol y la purificación por cromatografía instantánea (3EtOAc al 5%-hexanos) produjo *tert*-butilo 2-(3-(4-hidroxibut-1-inil) fenoxi)etilcarbamato en forma de un aceite pardo con contaminación de un dímero del alquino. Rendimiento (0.296 g, 51%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 8.4, 2.8, 0.8 Hz, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.00 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.83 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.53 (q, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.83 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H).

[00663] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 2-(3-(4-hidroxibut-1-inil) fenoxi)etilcarbamato y purificación tal como se describe en el Ejemplo **73** dio el Ejemplo **76** clorhidrato en forma de un líquido blancuzco. Rendimiento (0.064 g, 32%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (br s, 3H), 7.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92-6.99 (m, 3H), 4.87-4.90 (m, 1H), 4.14 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.54 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.51 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H).

EJEMPLO 77

PREPARACIÓN DE 2-(3-(HEPT-1-INIL) FENOXI)ETANAMINA



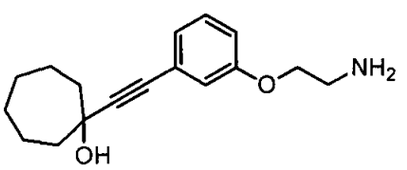
[00664] 2-(3-(hept-1-inil) fenoxi)etanamina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **73**.

[00665] **Etapa 1:** El acoplamiento de bromuro de arilo **54** con 1-heptino y la purificación por cromatografía instantánea (1EtOAc al 5%-hexanos) dio *tert*-butilo 2-(3-(hept-1-inil) fenoxi)etilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.238 g, 37%).

[00666] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 2-(3-(hept-1-inil) fenoxi)etilcarbamato y purificación tal como se describe en el Ejemplo **73** dio el Ejemplo **77** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.018 g, 11%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (br s, 3H), 7.25 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92-6.97 (m, 3H), 4.13 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.47-1.54 (m, 2H), 1.24-1.39 (m, 4H), 0.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

EJEMPLO 78

PREPARACIÓN DE 1-((3-(2-AMINOETOXI) FENIL)ETINIL)-CICLOHEPTANOL



[00667] 1-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)-cicloheptanol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **18**.

[00668] **Etapa 1:** El acoplamiento de bromuro **19** con 1-etinilcicloheptanol se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo **18**, excepto que la reacción se calentó durante 2 h. Después de que la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas fueron filtradas a través de Celite. El filtrado se secó sobre Na_2SO_4 y se trató con carbón activado. Después de la filtracion, la solución se efectuó concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (10 a 50% EtOAc-hexanos en gradiente) dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-((1-hidroxicicloheptil)etinil) fenoxi)etil)acetamida en forma de un aceite color naranja. Rendimiento (1.078 g, 60%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (br s, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (dt, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 2.4, 1.6 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 8.4, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 4.05 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.72 (q, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.43 (br s, 1H), 2.05-2.11 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.53-1.70 (m, 8H).

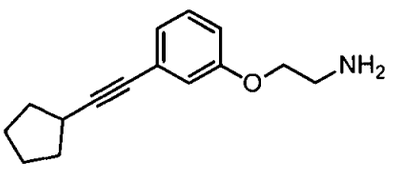
[00669] **Etapa 2:** A una solución de 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-((1-hidroxicicloheptil)etinil) fenoxi)etil)acetamida (1.07 g, 2.9 mmol) en MeOH (20 mL) se agregó K_2CO_3 acuoso saturado (~10 mL). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se calentó a 50

215

°C durante 2 h. Después de la eliminación de los volátiles por concentración bajo presión reducida, la mezcla se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y se efectuó concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (10% 7M NH_3 en MeOH-EtOAc) dio el Ejemplo **78** en forma de un sólido amarillo pálido. (Rendimiento 0.70 g, 88%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (dt, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 2.8, 1.6 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 8.4, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.07 (br s, 2H), 2.08-2.13 (m, 2H), 1.87-1.94 (m, 2H), 1.59-1.74 (m, 11H).

EJEMPLO 79

PREPARACIÓN DE 2-(3-(CICLOPENTILETINIL) FENOXI)-ETANAMINA



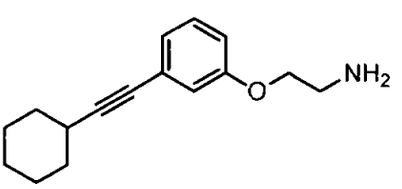
[00670] 2-(3-(Ciclopentiletinil) fenoxi)-etanamina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **73**.

[00671] **Etapa 1:** El acoplamiento de bromuro de arilo **54** con etinilciclopentano y la purificación por cromatografía instantánea (20% EtOAc-hexanos) dio *tert*-butilo 2-(3-(ciclopentiletinil) fenoxi)etilcarbamato en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.290 g, 46%).

[00672] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 2-(3-(ciclopentiletinil) fenoxi)etilcarbamato y purificación tal como se describe en el Ejemplo **73** dio el Ejemplo **79** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.100 g, 49%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (br s, 3H), 7.23 (dd, *J* = 9.2, 7.6 Hz, 1H), 6.91-6.95 (m, 3H), 4.15 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.77-2.85 (m, 1H), 1.89-1.97 (m, 2H), 1.52-1.71 (m, 6H).

EJEMPLO 80

PREPARACIÓN DE 2-(3-(CICLOHEXILETINIL) FENOXI)ETANAMINA



[00673] 2-(3-(Ciclohexiletinil) fenoxi)etanamina se preparó siguiendo el método usado

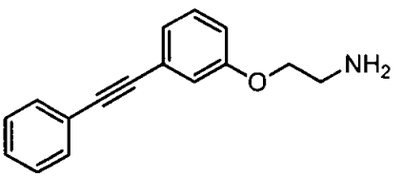
en el Ejemplo **73**.

[00674] **Etapa 1:** El acoplamiento de bromuro de arilo **54** con etinilciclohexano y la purificación por cromatografía instantánea (5-10% EtOAc-hexanos) dio *tert*-butilo 2-(3-(ciclohexiletinil) fenoxi)etilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.170 g, 26%).

[00675] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 2-(3-(ciclohexiletinil) fenoxi)etilcarbamato y purificación tal como se describe en el Ejemplo **73** dio el Ejemplo **80** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.023 g, 16%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (br s, 3H), 7.23-7.27 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 3H), 4.13 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.60-1.68 (m, 2H), 1.36-1.50 (m, 3H), 1.28-1.48 (m, 4H).

EJEMPLO 81

PREPARACIÓN DE 2-(3-(FENILETINIL) FENOXI)-ETANAMINA



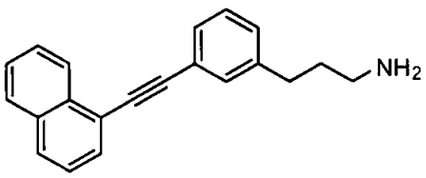
[00676] 2-(3-(Feniletinil) fenoxi)-etanamina se preparó siguiendo el método.used en el Ejemplo **73**.

[00677] **Etapa 1:** El acoplamiento de bromuro de arilo **54** con etinilbenceno y la purificación por cromatografía instantánea (22% EtOAc-hexanos) dio *tert*-butilo 2-(3-(feniletinil) fenoxi)etilcarbamato en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.200 g, 31%).

[00678] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 2-(3-(feniletinil) fenoxi)etilcarbamato y purificación tal como se describe en el Ejemplo **73** dio el Ejemplo **81** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.150 g, 71%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (br s, 3H), 7.52-7.54 (m, 2H), 7.40-7.41 (m, 3H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 4.8 Hz, 2H).

EJEMPLO 82

PREPARACIÓN DE 3-(3-(NAFTALEN-1-ILETINIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



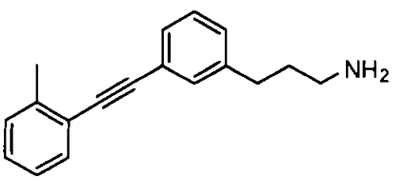
[00679] 3-(3-(Naftalen-1-iletinil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **61**.

[00680] **Etapa 1**: El acoplamiento del alquino **52** con 2-bromonaftaleno y la purificación por cromatografía instantánea (3-EtOAc al 5%-hexanos) dio 2-(3-(3-(naftalen-1-iletinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.300 g, 41%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.82-7.88 (m, 4H), 7.76 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 2H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.09 (quint., *J* = 7.2 Hz, 2H).

[00681] **Etapa 2:** La desprotección de 2-(3-(3-(naftalen-1-iletinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona y purificación siguiendo el método usado en el Ejemplo **61** dio el Ejemplo **82** en forma de un semisólido. Rendimiento (0.040 g, 25%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.80-7.95 (m, 3H), 7.69 (br s, 2H), 7.57-7.62 (m, 3H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.87 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H).

EJEMPLO 83

PREPARACIÓN DE 3-(3-(*O*-TOLILETINIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



[00682] 3-(3-(*o*-Tolíletinil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **61**.

[00683] **Etapa 1:** El acoplamiento del alquino **52** con 1-etinil-2-metilbenceno y la purificación por cromatografía instantánea (1EtOAc al 5%-hexanos) dio 2-(3-(3-(*o*-toliletinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.480

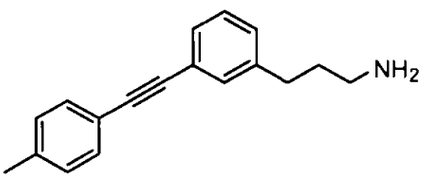
[00684] g, 61%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.76 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.31-7.32 (m, 1H), 7.15-7.24 (m, 5H), 3.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.02-2.09 (m, 2H).

[00685] **Etapa 2:** La desprotección de 2-(3-(3-(*o*-toliletinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-

diona y la purificación por HPLC preparativa (método 004P) dio el Ejemplo **83** en forma de un sólido pardo. Rendimiento (0.080 g, 25%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24-7.53 (m, 8H), 2.65 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.65-1.72 (m, 2H).

EJEMPLO 84

PREPARACIÓN DE 3-(3-(*p*-TOLILETINIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



[00686] 3-(3-(*p*-Toliletinil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **61**.

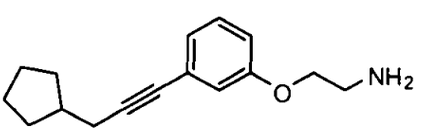
[00687] **Etapa 1:** El acoplamiento del alquino **52** con 1-etinil-4-metilbenceno y la purificación por cromatografía instantánea (10% EtOAc-hexanos) dio 2-(3-(3-(*p*-toliletinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.487

[00688] g, 61%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (dd, *J* = 5.2, 2.8 Hz, 2H), 7.70 (dd, *J* = 5.2, 2.8 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14-7.36 (m, 7H), 3.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.01-2.09 (m, 2H).

[00689] **Etapa 2:** La desprotección de 2-(3-(3-(*p*-toliletinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona y purificación de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **61** dio el Ejemplo **84** trifluoroacetato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.060 g, 18%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 (br s, 3H), 7.31-7.41 (m, 5H), 7.20-7.24 (m, 3H), 2.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.63 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.77-1.85 (m, 2H).

EJEMPLO 85

PREPARACIÓN DE 2-(3-(3-CICLOPENTILPROP-1-INIL) FENOXI)ETANAMINA



[00690] 2-(3-(3-Ciclopentilprop-1-inil) fenoxi)etanamina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **73**.

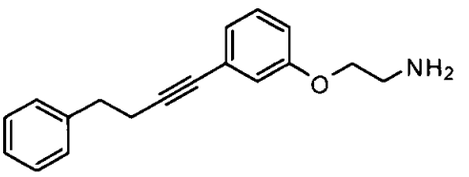
[00691] **Etapa 1:** El acoplamiento de prop-2-inilciclopentano con el Bromuro **54** y la purificación por cromatografía instantánea (1EtOAc al 5%-hexanos) dio *tert*-butilo 2-

(3-(3-ciclopentilprop-1-inil) fenoxi)etilcarbamato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.500 g, 76%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91-7.21 (m, 3H), 6.80-6.84 (m, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.00 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.52 (q, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.48-1.70 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.29-1.40 (m, 2H).

[00692] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 2-(3-(3-ciclopentilprop-1-inil) fenoxi)etilcarbamato y la purificación por cromatografía instantánea (7% MeOH-CH_2Cl_2) dio el Ejemplo **85** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.160 g, 45%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.20-7.24 (m, 1H), 6.89-6.94 (m, 3H), 4.00 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.00 (br s, 2H), 2.04 (quint., *J* = 7.2, 2H), 1.71-1.78 (m, 2H), 1.44-1.62 (m, 4H), 1.20-1.31 (m, 3H).

EJEMPLO 86

PREPARACIÓN DE 2-(3-(4-FENILBUT-1-INIL) FENOXI)ETANAMINA



[00693] 2-(3-(4-Fenilbut-1-inil) fenoxi)etanamina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **73**.

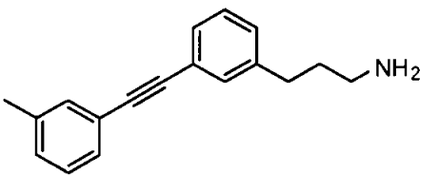
[00694] **Etapa 1:** El acoplamiento de but-3-inilbenceno con el Bromuro **54** y la purificación por cromatografía instantánea (5-10% EtOAc-hexanos) dio *tert*-butilo 2-(3-(4-fenilbut-1-inil) fenoxi)etilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.503 g, 72%).

[00695] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 2-(3-(4-fenilbut-1-inil) fenoxi)etilcarbamato y la purificación por cromatografía instantánea (1-10% MeOH-CH_2Cl_2 que contenía trazas de trietilamina) dio el Ejemplo **86** en forma de un sólido amarillo. Rendimiento (0.127 g, 33%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27-7.28 (m, 4H), 7.17-7.22 (m, 2H), 6.82-6.89 (m, 3H), 3.88 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.80-2.86 (m, 4H), 2.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

EJEMPLO 87

PREPARACIÓN DE 3-(3-(*m*-TOLILETINIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA

220



[00696] 3-(3-(*m*-Toliletinil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **61**.

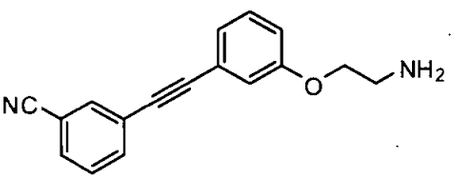
[00697] **Etapa 1:** El acoplamiento del alquino **52** con 3-yodotolueno y la purificación por cromatografía instantánea (10% EtOAc-hexanos) dio 2-(3-(3-(*m*-toliletinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.396

[00698] g, 50%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.71 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 2H), 7.13-7.36 (m, 8H), 3.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.01-2.09 (m, 2H).

[00699] **Etapa 2:** La desprotección de 2-(3-(3-(*m*-toliletinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona y purificación de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **61** dio el Ejemplo **87** trifluoroacetato en forma de un líquido blancuzco. Rendimiento (0.030 g, 12%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 (br s, 3H), 7.21-7.39 (m, 8H), 2.75 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.77-1.85 (m, 2H).

EJEMPLO 88

PREPARACIÓN DE 3-((3-(2-AMINOETOXI) FENIL)ETINIL)BENZONITRILO



[00700] 3-((3-(2-Aminoetoxi) fenil)etinil)benzonitrilo se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **62**.

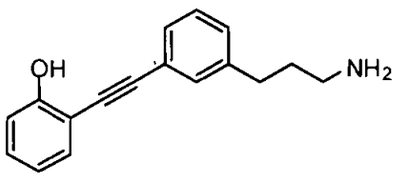
[00701] **Etapa 1**: El acoplamiento del alquino **56** con 3-bromobenzonitrilo y la purificación por cromatografía instantánea (1EtOAc al 5%-hexanos) dio *tert*-butilo 2-(3-((3-cianofenil)etinil) fenoxi)etilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.275 g, 39%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.73 (dt, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (dt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.05 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.55 (q, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

[00702] **Etapa 2**: La desprotección de *tert*-butilo 2-(3-((3-cianofenil)etinil) fenoxi)etilcarbamato produjo el Ejemplo **88** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.195 g, 97%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (s, 4H), 7.85-7.88 (m, 2H), 7.62 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.06 (dd,

J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.20 (q, J = 4.8 Hz, 2H).

EJEMPLO 89

PREPARACIÓN DE 2-((3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)ETINIL)FENOL



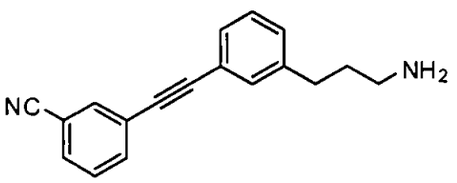
[00703] 2-((3-(3-Aminopropil) fenil)etinil)fenol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **61**.

[00704] **Etapa 1:** El acoplamiento del alquino **52** con 2-yodofenol y la purificación por cromatografía instantánea (8% EtOAc-hexanos) dio 2-(3-(3-((2-hidroxifenil)etinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.550 g, 69%).

[00705] **Etapa 2:** 2-(3-(3-(*m*-Toliletinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona se desprotegió y purificó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **61** para dar el Ejemplo **89** trifluoroacetato en forma de un líquido blancuzco. Rendimiento (0.195 g, 53%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.75 (s, 1H), 7.69-7.71 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.19-7.29 (m, 3H), 7.14-7.15 (m, 1H), 2.67-2.74 (m, 4H), 1.80-1.88 (m, 2H).

EJEMPLO 90

PREPARACIÓN DE 3-((3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)ETINIL)BENZONITRILO



[00706] 3-((3-(3-Aminopropil) fenil)etinil)benzonitrilo se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **61**.

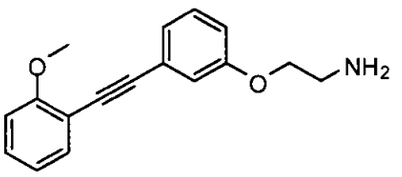
[00707] **Etapa 1:** El acoplamiento del alquino **52** con 3-bromobenzonitrilo y la purificación por cromatografía instantánea (20% EtOAc-hexanos) dio 3-((3-(3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil) fenil)etinil)benzonitrilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.456 g, 56%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 2H), 7.80 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.70-7.74 (m, 3H), 7.60 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21-7.33 (m, 3H), 3.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (t, J =

7.6 Hz, 2H), 2.02-2.09 (m, 2H).

[00708] **Etapa 2:** La desprotección de 3-((3-(3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil) fenil)etinil)benzonitrilo purificación y conversión a la base libre de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **61** dio el Ejemplo **90** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.085 g, 28%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (dt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (dt, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 2.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.57-1.64 (m, 2H).

EJEMPLO 91

PREPARACIÓN DE2-(3-((2-METOXIFENIL)ETINIL) FENOXI)ETANAMINA



[00709] 2-(3-((2-Metoxifenil)etinil) fenoxi)etanamina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **73**.

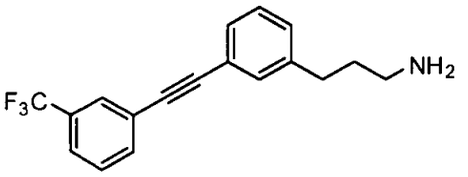
[00710] **Etapa 1:** El acoplamiento de 1-etinil-2-metoxibenceno con el Bromuro **54** y la purificación por cromatografía instantánea (12% EtOAc-hexanos) dio *tert*-butilo 2-(3-((2-metoxifenil)etinil) fenoxi)etilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.500 g, 44%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.23-7.34 (m, 2H), 7.18 (dt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 6.86-6.96 (m, 3H), 4.99 (br s, 1H), 4.04 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.54 (q, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

[00711] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 2-(3-((2-metoxifenil)etinil) fenoxi)etilcarbamato y la purificación por cromatografía instantánea (6% MeOH-CH_2Cl_2) dio el Ejemplo **91** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.160 g, 43%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.44 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 3H), 6.93-7.01 (m, 2H), 4.13 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.12 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H).

EJEMPLO 92

PREPARACIÓN DE 3-(3-((3-(TRIFLUOROMETIL) FENIL)ETINIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA

223



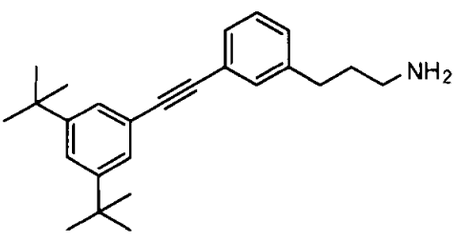
[00712] 3-(3-((3-(Trifluorometil) fenil)etinil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **61**.

[00713] **Etapa 1:** El acoplamiento del alquino **52** con 3-bromobenzotrifluoruro y la purificación por cromatografía instantánea (EtOAc al 5%-hexanos) dio 2-(3-(3-((3-(trifluorometil) fenil)etinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.477 g, 53%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.68-7.72 (m, 3H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (dt, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.02-2.09 (m, 2H).

[00714] **Etapa 2:** La desprotección de 2-(3-(3-((3-(trifluorometil) fenil)etinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona, purificación y conversión a la base libre de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **61** dio el Ejemplo **92** en forma de un semisólido. Rendimiento (0.240 g, 71%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.50 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.58-1.65 (m, 2H).

EJEMPLO 93

PREPARACIÓN DE 3-(3-((3,5-DI-TERT-BUTILFENIL)ETINIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



[00715] 3-(3-((3,5-Di-tert-butilfenil)etinil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **61**.

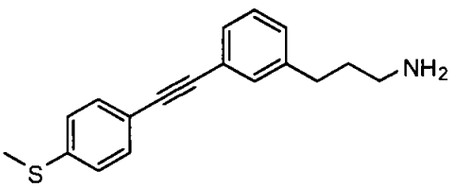
[00716] **Etapa 1:** El acoplamiento del alquino **52** con 1-bromo-3,5-di-*tert*-butilbenceno y la purificación por cromatografía instantánea (12% EtOAc-hexanos) dio 2-(3-(3-((3,5-di-*tert*-butilfenil)etinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0.410 g, 41%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 2H), 7.71 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.15-7.40 (m, 7H), 3.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.01-2.09 (m, 2H), 1.34 (s, 18H).

[00717] **Etapa 2:** La desprotección de 2-(3-(3-((3,5-di-*tert*-butilfenil)etinil)

fenil)propil)isoindolin-1,3-diona , purificación y conversión a la base libre de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **61** dio el Ejemplo **93** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0.150 g, 50%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32-7.34 (m, 3H), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.27 (s, 18H).

EJEMPLO 94

PREPARACIÓN DE 3-(3-((4-(METILTIO) FENIL)ETINIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



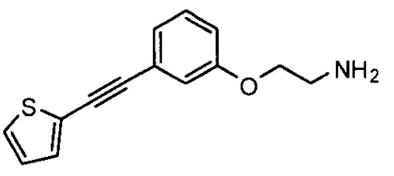
[00718] 3-(3-((4-(Metiltio) fenil)etinil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **61**.

[00719] **Etapa 1:** El acoplamiento del alquino **52** con 4-bromotioanisol y la purificación por cromatografía instantánea (16% EtOAc-hexanos) dio 2-(3-(3-((4-(metiltio) fenil)etinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.160 g, 32%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.71 (dd, *J* = 5.2, 2.8 Hz, 2H), 7.43 (dt, J = 8.8, 2.0 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.01-2.08 (m, 2H).

[00720] **Etapa 2:** La desprotección de 2-(3-(3-((4-(metiltio) fenil)etinil) fenil)propil)isoindolin-1,3-diona, purificación y conversión a la base libre de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **61** dio el Ejemplo **94** en forma de un sólido amarillo claro. Rendimiento (0.050 g, 45%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.15-7.28 (m, 4H), 2.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.75-1.83 (m, 2H).

EJEMPLO 95

PREPARACIÓN DE 2-(3-(TIOFEN-2-ILETINIL) FENOXI)ETANAMINA



[00721] 2-(3-(Tiofen-2-iletinil) fenoxi)etanamina se preparó siguiendo el método usado

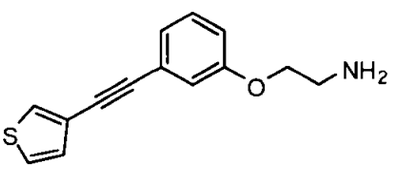
en el Ejemplo **62**.

[00722] **Etapa 1**: El acoplamiento del alquino **56** con 2-bromotiofeno y la purificación por cromatografía instantánea (5-20% EtOAc-hexanos) dio *tert*-butilo 2-(3-(tiofen-2-iletinil) fenoxi)etilcarbamato en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.605 g, 57%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)□7.30 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.28-7.29 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (dt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.03-7.04 (m, 1H), 7.02 (dd, *J* = 5.2, 3.6 Hz, 1H), 6.89 (ddd, *J* = 8.0, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.04 (t, *J* = 4.8 Hz,-2H), 3.55 (dt, *J* = 5.2, 4.8 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

[00723] **Etapa 2**: La desprotección de *tert*-butilo 2-(3-(tiofen-2-iletinil) fenoxi)etilcarbamato se llevó a cabo de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **62**. Después de la terminación de la reacción, se agregó éter dietílico y los sólidos fueron recolectados por filtración y se secó bajo vacío para producir el Ejemplo **95** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.436 g, 88%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 8.14 (br s, 3H), 7.66 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.10-7.12 (m, 3H), 7.03 (ddd, *J* = 8.4, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 4.19 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 5.2, 2H).

EJEMPLO 96

PREPARACIÓN DE 2-(3-(TIOFEN-3-ILETINIL) FENOXI)ETANAMINA



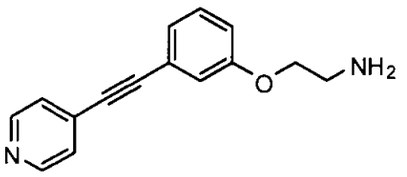
[00724] 2-(3-(Tiofen-3-iletinil) fenoxi)etanamina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **62**.

[00725] **Etapa 1**: El acoplamiento del alquino **56** con 3-bromotiofeno y la purificación por cromatografía instantánea (13% EtOAc-hexanos) dio *tert*-butilo 2-(3-(tiofen-3-iletinil) fenoxi)etilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.630 g, 60%).

[00726] **Etapa 2**: La desprotección de *tert*-butilo 2-(3-(tiofen-3-iletinil) fenoxi)etilcarbamato se llevó a cabo de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **62**, excepto que se hizo la trituración con éter dietílico en vez de hexanos. El Ejemplo **96** clorhidrato se aisló en forma de un líquido blancuzco. Rendimiento (0.430 g, 83%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (br s, 3H), 7.87 (dd, *J* = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 4.8, 2.8 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 4.19 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H).

EJEMPLO 97

PREPARACIÓN DE 2-(3-(PIRIDIN-4-ILETINIL) FENOXI)ETANAMINA



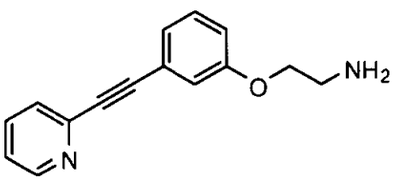
[00727] 2-(3-(Piridin-4-iletinil) fenoxi)etanamina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **96**.

[00728] **Etapa 1**: El acoplamiento del alquino **56** con 4-bromopiridina y la purificación por cromatografía instantánea (12% EtOAc-hexanos) dio *tert*-butilo 2-(3-(piridin-4-iletinil) fenoxi)etilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.298 g, 38%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (br s, 1H), 6.94 (ddd, *J* = 8.4, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.05 (t, *J* = 5.2, 2H), 3.55-3.57 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[00729] **Etapa 2**: La desprotección de *tert*-butilo 2-(3-(tiofen-3-iletinil) fenoxi)etilcarbamato dio el Ejemplo **97** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.298 g, 38%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 8.23 (br s, 3H), 7.85 (s, 2H), 7.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.18 (q, *J* = 5.2 Hz, 2H).

EJEMPLO 98

PREPARACIÓN DE 2-(3-(PIRIDIN-2-ILETINIL) FENOXI)ETANAMINA



[00730] 2-(3-(Piridin-2-iletinil) fenoxi)etanamina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **96**.

[00731] **Etapa 1:** El acoplamiento del alquino **56** con 4-bromopiridina y la purificación por cromatografía instantánea (17% EtOAc-hexanos) dio *tert*-butilo 2-(3-(piridin-2-iletinil) fenoxi)etilcarbamato en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.50 g, 64%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): □8.63 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.21 (dt, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.12-7.13 (m, 1H), 6.93 (ddd, *J* = 8.0, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.03 (t, *J* = 5.2, 2H),

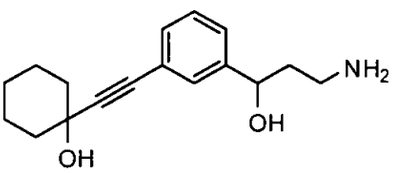
227

3.54-3.56 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[00732] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 2-(3-(piridin-2-iletinil) fenoxi)etilcarbamato dio el Ejemplo **98** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.300 g, 85%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 8.61 (dt, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.20 (br s, 3H), 7.92 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 7.6, 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19-7.20 (m, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.0, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.18 (dt, J = 5.6, 5.2 Hz, 2H).

EJEMPLO 99

PREPARACIÓN DE 1-((3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL) FENIL)ETINIL)CICLOHEXANOL



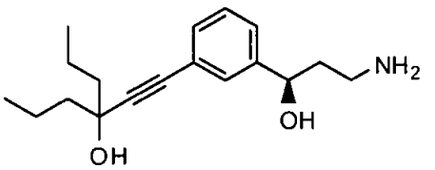
[00733] 1-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)ciclohexanol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **19** con modificaciones.

[00734] **Etapa 1**: El acoplamiento de bromuro de arilo **25** con 1-etinilciclohexanol siguiendo las condiciones de acoplamiento usadas en el Ejemplo **17** y la purificación por cromatografía instantánea (40% EtOAc-hexanos) dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclohexil)etinil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.621 g, 55%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 9.32 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 1H), 5.36-5.37 (m, 2H), 4.54-4.58 (m, 1H), 3.19-3.26 (m, 2H), 1.70-1.83 (m, 4H), 1.60-1.63 (m, 2H), 1.45-1.54 (m, 5H), 1.20-1.22 (m, 1H).

[00735] **Etapa 2**: La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclohexil)etinil) fenil)propil)acetamida se llevó a cabo siguiendo el método usado en el Ejemplo **18**, excepto que el solvente fue 90% MeOH-agua y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y se sometió a partición entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo fue cristalizado desde EtOAc caliente. Después de enfriar, el producto fue recogido por filtración, se lavó con EtOAc y hexanos, y se secó. El Ejemplo **99** se aisló en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.210 g, 47%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.23-7.26 (m, 4H), 5.45 (br s, 1H), 4.68 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.62 (br s, 2H), 1.83-1.88 (m, 2H), 1.48-1.67 (m, 9H), 1.15-1.34 (m, 1H).

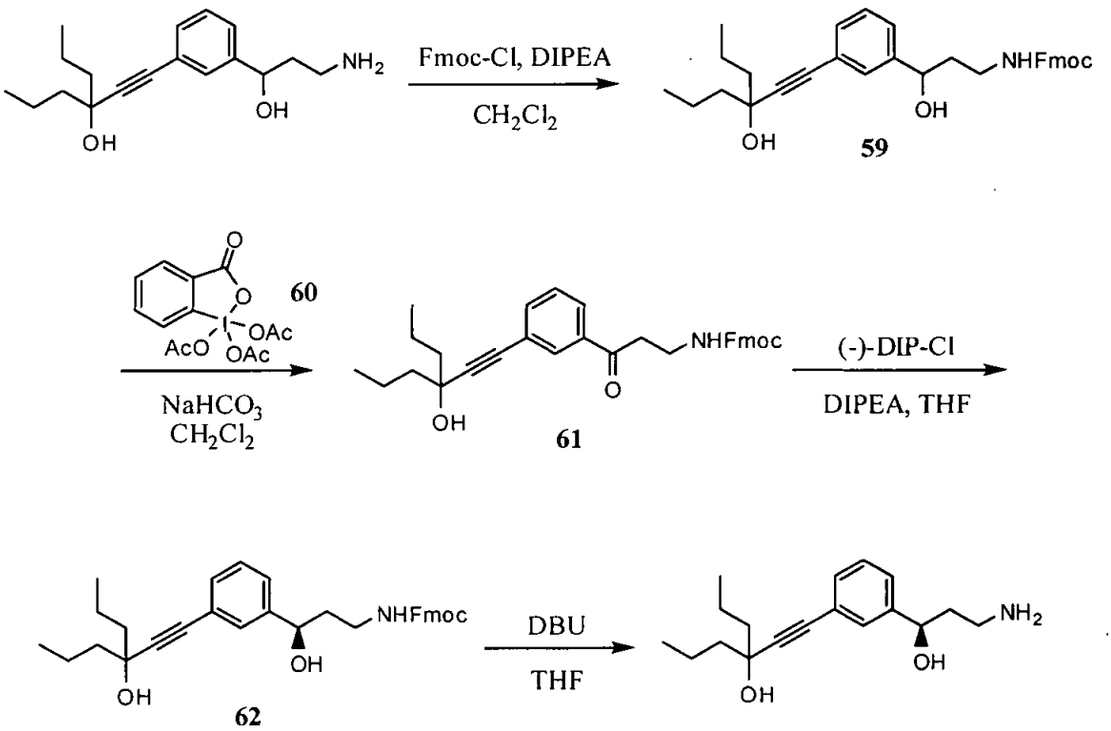
EJEMPLO 100

PREPARACIÓN DE (*R*)-4-((3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL) FENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL



[00736] (*R*)-4-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 15.

ESQUEMA 15



[00737] **Etapa 1**: A una solución de 4-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)heptan-4-ol (Ejemplo **19**) (1.39 g, 4.80 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL) se agregó diisopropiletilamina (1.2 mL) y una solución de 9-fluorenilmetoxicarbonilo cloruro (Fmoc-Cl, 1.35 g, 5.2 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 min y luego se efectuó concentración bajo presión reducida y se purificó por cromatografía instantánea (30 a 70% EtOAc-hexanos en gradiente) para dar alcohol **59**. Rendimiento (1.81 g, 74%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.91 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.28-7.43 (m, 8H), 5.19 (s, 1H), 4.80 (dd, J = 9.1, 5.0 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.42-3.53 (m, 2H), 1.99-2.06 (m, 1H), 1.45-1.63 (m, 4H), 1.30-1.32 (m, 10H), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

[00738] **Etapa 2**: A una solución de alcohol **59** (1.81 g, 3.54 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL) se agregó $NaHCO_3$ (0.890 g, 10.6 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (**60**, 1.65 g,

3.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 10 min, luego los sólidos fueron retirados por filtración a través de Celite. El filtrado se efectuó concentración bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (20 a 70% EtOAc-hexanos en gradiente) para dar la cetona **61**. Rendimiento (1.36 g, 75%).

[00739] **Etapa 3**: Preparación de (-)-*B*-clorodiisopinocanfeilborano solución ((-)-DIP-Cl): A una solución enfriada con hielo de (-)-□-pineno (7.42 g, 54.56 mmol) en hexanos (5 mL) bajo argón se agregó cloroborano-metil complejo de sulfuro (2.55 mL, 24.46 mmol) durante 1.5 min. La mezcla se agitó durante 2.5 min y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 min. La mezcla de reacción se calentó a 30 °C durante 2.5 h. La solución resultante era aproximadamente 1.5 M.

[00740] A una solución a -25 °C de la cetona **61** (0.6472 g, 1.27 mmol) en THF (5 mL) se agregó diisopropiletilamina (0.0408 g, 0.32 mmol) y (-)-DIP-Cl en solución (1.5 mL de a 1.5 M solución en hexano, 2.25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -25 °C durante 12 min y luego se dejó calentar to 0 °C y se agitó durante 1 h, 15 min. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 20 min y luego se agregó una cantidad adicional de (-)-DIP-Cl en solución (1.5 mL de a 1.5 M solución en hexano, 2.25 mmol). La agitación a temperatura ambiente se continuó por 35 min y luego se adicionaron diisopropiletilamina (1 mL, 5.74 mmol) y NaHCO3 acuoso saturado. Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, con secado sobre $MgSO_4$ y se efectuó concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (10 a 70% EtOAc-hexanos en gradiente) produjo el alcohol **62**. (Rendimiento 0.3295 g, 51%).

[00741] Etapa 4: A una solución de alcohol 62 (0.3295 g, 0.644 mmol) en THF (6 mL) se agregó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU, 0.11 mL, 0.74 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente 20 min y luego se efectuó concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (10:40:50 a 20:80:0 7 M NH3 en MeOH/EtOAc/hexanos) dio el Ejemplo 100 en forma de un aceite. Rendimiento (0.1383 g, 74%): Los datos de ^{1}H NMR fueron consistentes con los reportados para el Ejemplo **19**. HPLC quiral (25 °C; eluyente 90% heptano-EtOH que contenía 0.1% ácido etanosulfónico): 95.5% enantiómero principal (AUC), t_R = 17.622 min (enantiómero menor: 4.4%, t_R = 21.756 min). [□]D = +20.09 (26.6 °C, c = 0.980 g/100 mL en EtOH).

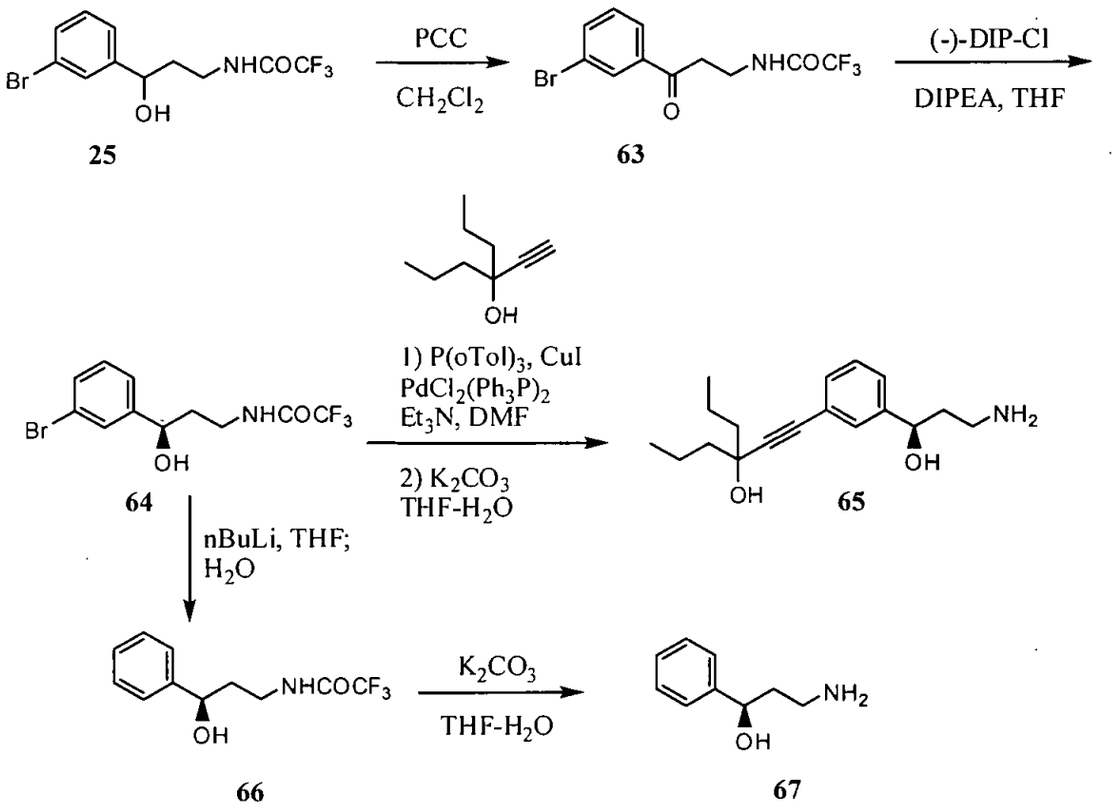
Determinación de la estereoquímica absoluta del Ejemplo **100**

[00742] La estereoquímica absoluta del Ejemplo **100** se determinó por el método mostrado en el Esquema 16 donde Ejemplo **100** y (*R*)-3-amino-1-fenilpropan-1-ol fueron sintetizados a partir de un intermedio común (bromuro **64**). La rotación óptica de (*R*)-3-amino-1-fenilpropan-1-ol fue consistente con el valor reportado en la literatura (Kamal, Ahmed *et al. Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*(18), 2039-52.); $[□]_D$

280

= +41.8 (30 °C, c = 1.0 g/100 mL en MeOH).

ESQUEMA 16



[00743] **Etapa 1**: A una solución de bromuro de arilo **25** (1.0552 g, 3.23 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL) se agregó clorocromato de piridinio (0.9152 g, 4.2 mmol) y Celite (1.96 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h, 50 min y luego se agregó una segunda porción de clorocromato de piridinio (0.4936 g, 2.3 mmol). La agitación se continuó por 1 h y luego los sólidos fueron retirados por filtración a través de Celite. El filtrado se efectuó concentración bajo presión reducida y se purificó por cromatografía instantánea (10 a 50% EtOAc-hexanos en gradiente) para dar la cetona **63** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.6465 g, 62%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 8.06 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (ddd, *J* = 7.6, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.50 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H).

[00744] **Etapa 2**: A una solución enfriada con hielo de cetona **63** (0.6465 g, 1.99 mmol) en THF (10 mL) se agregó diisopropiletilamina (0.1 mL, 0.57 mmol) y (-)-DIP-Cl recién preparado (2.5 mL de a 1.67 M solución en hexano, 4.2 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2.5 h. Una cantidad adicional de (-)-DIP-Cl en solución se agregó (1 mL, 1.67 mmol) y la mezcla se agitó durante 2.5 h. La reacción se sometió a partición entre NaHCO3 acuoso saturado y EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, con secado sobre Na_2SO_4 y se efectuó concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (10 a 100% EtOAc-hexanos en gradiente) produjo bromuro

de arilo **64**. Rendimiento (0.62 g, 95%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (dt, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 4.84 (dt, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.36-3.43 (m, 1H), 2.47 (dd, *J* = 2.9, 1.0 Hz, 1H), 1.80-2.00 (m, 2H).

[00745] **Etapa 3**: A una solución de bromuro de arilo **64** (0.2732 g, 0.84 mmol) en trietilamina (1 mL) y DMF (5 mL) se agregó 4-etinilheptan-4-ol (0.35 g, 2.5 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (0.0164 g, 0.05 mmol), CuI (0.0110 g, 0.058 mmol), y $PdCl_2(Ph_3P)_2$ (0.0208 g, 0.03 mmol) y la mezcla fue desgasificada (purga con vacío/argón tres veces). La mezcla se calentó a 60 °C durante 15 h y luegó se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida y se trituró con EtOAc. Los sólidos fueron retirados por filtración y el filtrado se efectuó concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (10 a 70% EtOAc-hexanos en gradiente) produjo (*R*)-2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propil)acetamida. Rendimiento (0.2551 g, 79%): los datos de ^{1}H NMR fueron consistentes con los de (*R/S*)-2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propil)acetamida (un intermedio en la síntesis del Ejemplo **19**) que se reporta más arriba.

[00746] **Etapa 4**: A una solución de (*R*)-2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propil)acetamida (0.2551 g, 0.66 mmol) en MeOH-H_2O (2:1, 12 mL) se agregó K_2CO_3 (0.4967 g, 3.6 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se sometió a partición entre EtOAc y salmuera. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y se efectuó concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (50:40:10 a 0:80:20 hexanos: EtOAc: 7 M NH_3 en MeOH en gradiente) dio el alquino **65** en forma de un aceite. Rendimiento (0.1421 g, 74%): los datos de ^{1}H NMR fueron consistentes con los del Ejemplo **100** que se reporta más arriba. HPLC quiral (25 °C; eluyente 90% heptano-EtOH que contenía 0.1% ácido etanosulfónico): 93.6% enantiómero principal (AUC), t_R = 15.880 min (enantiómero menor: 6.4%, t_R = 20.068 min). $[\square]_D$ = +20.77 (24.1 °C, c = 1.920 g/100 mL en EtOH).

Preparación de (R)-3-amino-1-fenilpropan-1-ol (**67**) a partir de bromuro de arilo **64**:

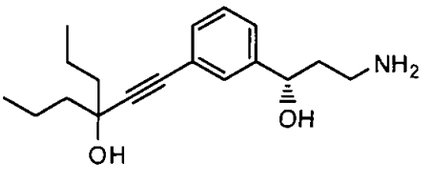
[00747] **Etapa 1**: A una solución a -78 °C de bromuro de arilo **64** (1.3155 g, 4.03 mmol) en THF (13 mL) se agregó una solución de *n*-butillitio (13 mL de a 1.6 M solución en hexanos, 20.8 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min y luego se detuvo con 30% NH_4Cl acuoso. Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla fue extraída con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, con secado sobre $MgSO_4$ y se efectuó concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (10 a 70% EtOAc-hexanos) produjo el alcohol **66** contaminado con ~3% del material bromuro de

partida. Rendimiento (0.3730 g, 37%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (br s, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (ddd, *J* = 8.4, 2.8, 0.8 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.66 (dt, *J* = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 3.19-3.28 (m, 2H), 1.71-1.86 (m, 2H).

[00748] **Etapa 2**: La desprotección de alcohol **66** y purificación tal como se describe para el alquino **65** dio (*R*)-3-amino-1-fenilpropan-1-ol (**67**) en forma de un aceite. Rendimiento (0.1749 g, 77%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.38 (m, 4H), 7.21-7.25 (m, 1H), 4.94 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 3.05-3.10 (m, 1H), 2.91-2.97 (m, 1H), 2.62 (br s, 3 H), 1.82-1.89 (m, 1H), 1.70-1.79 (m, 1H). $[\square]_D$ = +34.84 (25.7 °C, c = 2.05 g/100 mL en MeOH).

EJEMPLO 101

PREPARACIÓN DE (*S*)-4-((3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL) FENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL



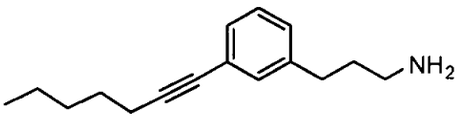
[00749] (*S*)-4-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **100**.

[00750] **Etapa 1**: Cetona **61** se redujo con (+)-DIP-Cl y se purificó por cromatografía instantánea (10 a 70% EtOAc-hexanos en gradiente) para producir (*S*)-(9*H*-fluoren-9-il)metil 3-hidroxi-3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propilcarbamato. Rendimiento (0.50 g, 70%): los datos de ^{1}H NMR fueron consistentes con lo que se reporta más arriba.

[00751] **Etapa 2**: (*S*)-(9H-Fluoren-9-il)metil 3-hidroxi-3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propilcarbamato se desprotegió y purificó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **100** para dar el Ejemplo **101** en forma de un aceite. Rendimiento (0.1845, 65%): Los datos de ^{1}H NMR fueron consistentes con los reportados para el Ejemplo **19**. HPLC quiral (25 °C; eluyente 90% heptano-EtOH que contenía 0.1% ácido etanosulfónico): 95.7% enantiómero principal (AUC), t_R = 21.562 min (enantiómero menor: 4.2%, t_R = 17.572 min). $[\square]_D$ = -24.93 (26.6 °C, c = 0.955 g/100 mL en EtOH).

EJEMPLO 102

PREPARACIÓN DE 3-(3-(HEPT-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



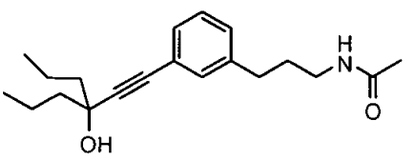
[00752] 3-(3-(Hept-1-inil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **36**.

[00753] **Etapa 1**: El acoplamiento de bromuro de arilo **34** con hept-1-ino y la purificación por cromatografía instantánea (30% EtOAc-hexanos) dio *tert*-butilo 3-(3-(hept-1-inil) fenil)propilcarbamato en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.300 g, 57%).

[00754] **Etapa 2**: La desprotección de *tert*-butilo 3-(3-(hept-1-inil) fenil)propilcarbamato se llevó a cabo siguiendo el método usado en el Ejemplo **36**. La purificación por HPLC preparativa (Método 004P) dio el Ejemplo **102** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.200 g, 15%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (br s, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 3H), 2.74 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.84 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 1.54 (quint, J =7.6 Hz, 2H), 1.43-1.28 (m, 4H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

EJEMPLO 103

PREPARACIÓN DE *N*-(3-(3-(3-HIDROXI-3-PROPILHEX-1-INIL) FENIL)PROPIL)ACETAMIDA

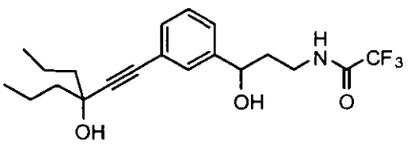


[00755] *N*-(3-(3-(3-Hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propil)acetamida se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **60**.

[00756] 4-((3-(3-Aminopropil) fenil)etinil)heptan-4-ol (Ejemplo **2**) se sometió a acilación para dar el Ejemplo **103** en forma de un aceite claro. Rendimiento (0.087 g, 80%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (bs, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 3H), 5.11 (s, 1H), 2.99 (q, J = 12.8, 7.8 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.2, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.68-1.42 (m, 10H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 6H).

EJEMPLO 104

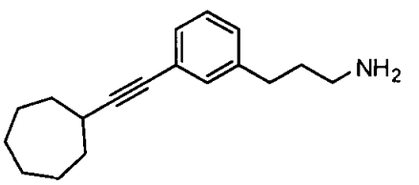
PREPARACIÓN DE 2,2,2-TRIFLUORO-*N*-(3-HIDROXI-3-(3-(3-HIDROXI-3-PROPILHEX-1-INIL) FENIL)PROPIL)ACETAMIDA



[00757] 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-Hidroxi-3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propil)acetamida (Compuesto **26**) se preparó como se describe en el Ejemplo **19**, Esquema 5.

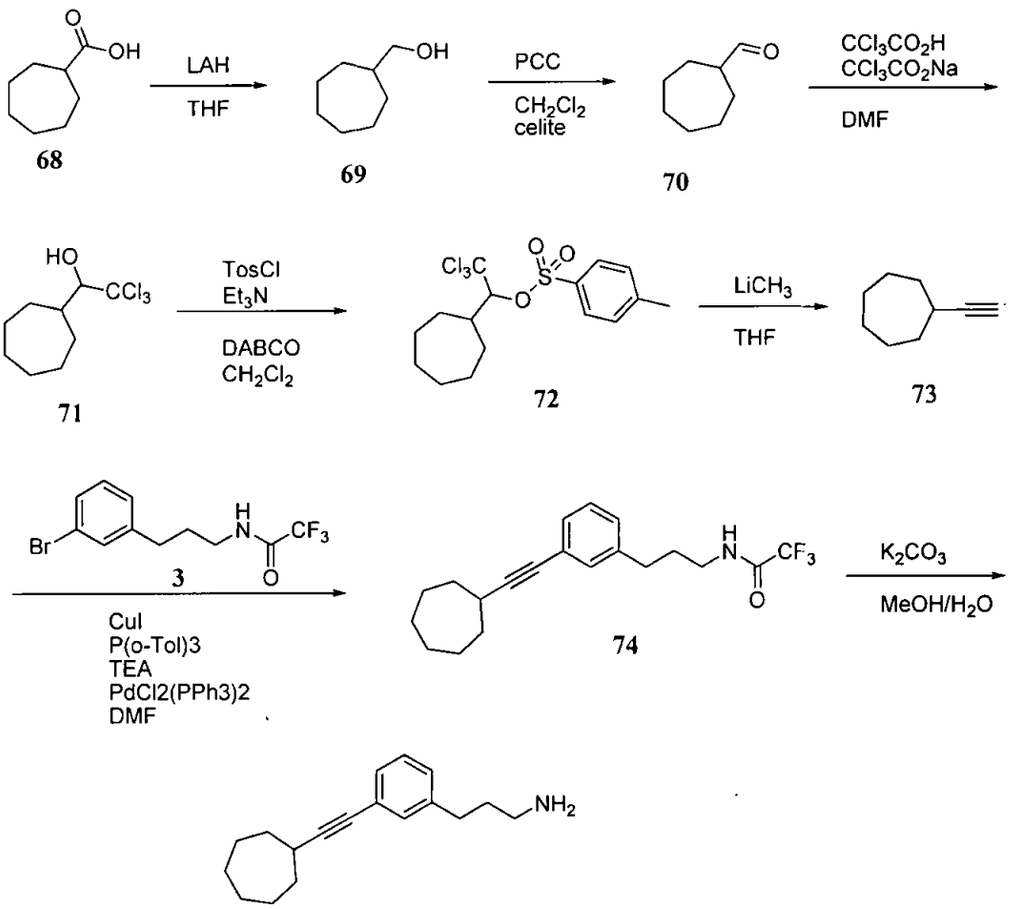
EJEMPLO 105

PREPARACIÓN DE 3-(3-(CICLOHEPTILETINIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



[00758] 3-(3-(Cicloheptiletinil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 17.

ESQUEMA 17



[00759] **Etapa 1:** LAH (180 mL de una solución 1M, 176 mmol) se agregó lentamente a una solución de ácido **68** (25 g, 176 mmol), en THF anhidro (500 mL) bajo argón a 5 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó 1 h, se enfrió de nuevo a 5 °C, luego se detuvo por adición lenta de Na_2SO_4 acuoso saturado. El precipitado resultante fue retirado por filtración, luego el filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, con secado sobre Na_2SO_4, se efectuó filtración y se efectuó concentración para dar el alcohol **69** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (21 g, 98%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.38 – 1.80 (m, 12H), 1.10 – 1.20 (m, 2H).

[00760] **Etapa 2**: Una solución de alcohol **69** (4.5 g, 35 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó a una mezcla en agitación de clorocromato de piridinio (9.4 g, 43.8 mmol) y celite (10 g) en diclorometano (100 mL) y la reacción se agitó 16 hr. La mezcla fue filtrada a través de un lecho de sílica gel y el lecho se enjuagó con éter dietílico. El filtrado combinado se efectuó concentración, dando el aldehído **70** impuro en forma de un aceite verde, los cuales fueron llevados a la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento (4.1 g, 93%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.58 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 2.28 – 2.36 (m, 1H), 1.88 – 1.95 (m, 2H), 1.40 – 1.70 (m, 10H).

[00761] **Etapa 3:** Se agregó tricloroacetato de sodio en 3 alícuotas a lo largo de 10 min a una solución agitada de aldehído **70** (14.9 g,118 mmol) y ácido tricloroacético (19.3 g, 177 mmol) en DMF (150 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h, se enfrió en un baño de hielo, luego se detuvo y se diluyó con agua. La solución fue extraída con hexanos y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado, agua, y salmuera. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, se efectuó filtración, y se efectuó concentración bajo presión reducida, dando el alcohol **71** impuro en forma de un aceite amarillo, el cual fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento (23.4 g, 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.85 (br s, 1H), 2.20 – 2.30 (m, 1H), 1.88 – 2.08 (m, 1H), 1.36 – 1.84 (m, 11H).

[00762] **Etapa 4:** *p*-toluenosulfonilo cloruro (3.34 g, 17.5 mmol) se agregó a una solución de alcohol **71** (4.3 g, 17.5 mmol), trietilamina (3.6 mL, 26.3 mmol), y diazabiciclooctano (0.586 g, 5.2 mmol) en 40 mL diclorometano y se agitó a temperatura ambiente por 90 min. La reacción fue detenida por lavado con agua (40 mL), luego se lavó con HCl 5N. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano (40 mL) y lãs fases orgânicas combinadas fueron lavadas adicionalmente con HCl 2N, agua, y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se efectuó filtración, y se efectuó concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (0 – 10% EtOAc/hexanos en gradiente) dio el sulfonato **72** en forma de cristales de color amarillo pálido. Rendimiento (2.65 g, 38%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.24

– 2.32 (m, 1H), 1.98 – 2.06 (s, 1H), 1.78 – 1.88 (m, 1H), 1.60 – 1.73 (m, 3H), 1.28 – 1.60 (m, 8H).

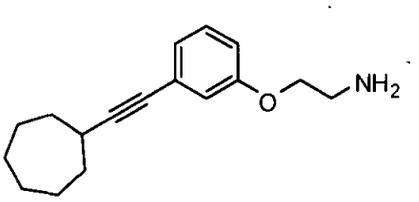
[00763] **Etapa 5:** Metillitio (7.0 mL de a 1.6 M solución en éter dietílico, 11.25 mmol) se agregó gota a gota a una solución en agitación de sulfonato **72** (1 g, 2.5 mmol) en THF anhidro (15 mL) bajo argón a 5 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó 16 hr, luego se detuvo mediante la adición lenta de NH4Cl acuoso saturado. La mezcla fue extraída con hexanos, y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, con secado sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida, dando el alquino **73** en forma de aceite amarillo. Rendimiento (0.270 g, 88%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.51 (s, 1H), 1.99 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 1.73 – 1.83 (m, 2H), 1.55 – 1.70 (m, 4H), 1.35 – 1.55 (m, 6H).

[00764] **Etapa 6:** El acoplamiento de Sonogashira se llevó a cabo siguiendo el método usado en el Ejemplo 1. La purificación por cromatografía instantánea (0 – 2EtOAc al 5%/hexanos en gradiente), dio el alquino **74** en forma de un aceite color ámbar. Rendimiento (0.556 g, 59%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 – 7.26 (m, 3H), 7.03 – 7.08 (m, 1H), 6.28 (br s, 1H), 3.36 (dt, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 2H), 2.75 – 2.83 (m, 1H), 2.63 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.85 – 1.95 (m, 4H), 1.69 – 1.80 (m, 4H), 1.48 – 1.65 (m, 6H).

[00765] **Etapa 7:** La desprotección del alquino **74** se llevó a cabo siguiendo el método usado en el Ejemplo 1. La purificación por cromatografía instantánea (5% (7N NH3/MeOH)/diclorometano) dio el Ejemplo **106** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0.226 g, 56%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 – 7.25 (m, 3H), 7.03 – 7.08 (m, 1H), 2.74 – 2.82 (m, 1H), 2.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 1.68 – 1.80 (m, 6H), 1.46 – 1.64 (m, 6H), 1.30 (br s, 2H).

EJEMPLO 106

PREPARACIÓN DE 2-(3-(CICLOHEPTILETINIL) FENOXI)ETANAMINA



[00766] 2-(3-(Cicloheptiletinil) fenoxi)etanamina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **18**.

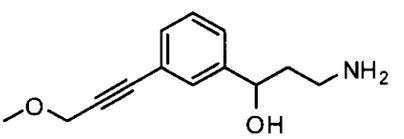
[00767] **Etapa 1:** El acoplamiento de Sonogashira del alquino **73** con fenilo bromuro **19** seguido por cromatografía instantánea (0 – 2EtOAc al 5%/hexanos en gradiente), dio *N*-(2-(3-(cicloheptiletinil) fenoxi)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un aceite color ámbar. Rendimiento (0.154 g, 27%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 (t, *J* = 8

Hz, 1H), 6.98 – 6.98 (m, 1H), 6.83 – 6.86 (m, 1H), 6.65 – 6.80 (m, 2H), 4.01 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.66 – 3.73 (m, 2H), 2.68 – 2.77 (m, 1H), 1.79 – 1.88 (m, 2H), 1.63 – 1.73 (m, 4H), 1.40 – 1.57 (m, 6H).

[00768] **Etapa 2:** La desprotección de *N*-(2-(3-(cicloheptiletinil) fenoxi)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida seguido por cromatografía instantánea (5% (7N NH3/MeOH)/diclorometano) dio el Ejemplo **106** en forma de un aceite pardo pálido. Rendimiento (0.064 g, 53%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 6.95 – 6.99 (m, 1H), 6.90 – 6.94 (m, 1H), 6.78 – 6.83 (m, 1H), 3.95 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.74 – 2.82 (m, 1H), 1.84 – 1.94(m, 2H), 1.68 – 1.80 (m, 4H), 1.44 – 1.64 (m, 8H).

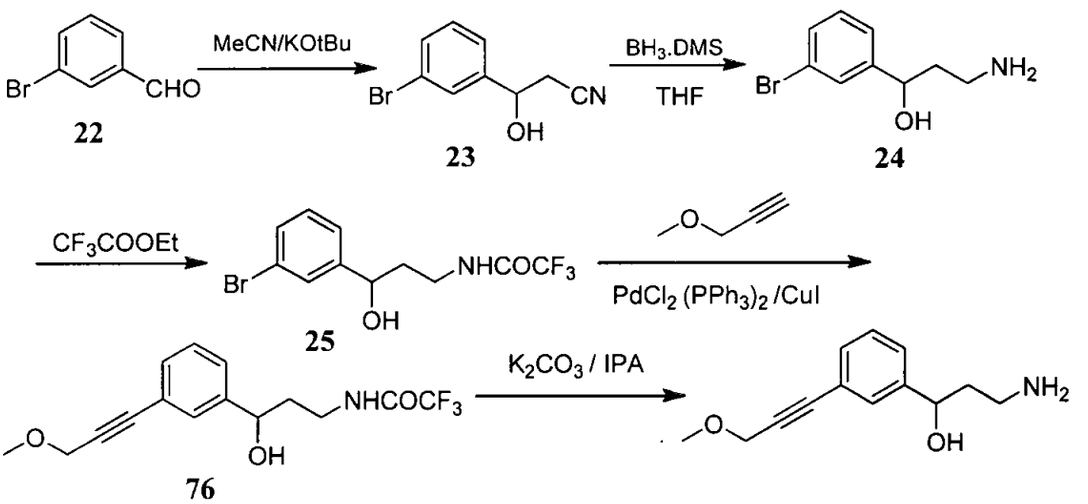
EJEMPLO 107

PREPARACIÓN DE 3-AMINO-1-(3-(3-METOXIPROP-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-OL



[00769] 3-Amino-1-(3-(3-metoxiprop-1-inil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 18.

ESQUEMA 18



[00770] **Etapa 1:** A una mezcla en agitación de THF (200 mL) y CH_3CN (7.8 mL, 148 mmol) enfriada a -50 °C, se agregó KOtBu (18.16 g, 162 mmol) en porciones manteniendo la temperatura a -50 °C. Después de agitar por 30 min, 3-bromobenzaldehído (25 g, 135 mmol) fue cargado manteniendo la misma temperatura interna. Después de agitar por 30 min, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante un tiempo adicional de 3 h. Se reenfrió a -10 °C y se detuvo

con exceso de agua. La extracción con acetato de etilo produjo el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía instantánea (0 a 20% EtOAc-hexanos en gradiente) para dar **23** en forma de aceite amarillo. Rendimiento (21g, 69%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (s, 1H), 7.49 (bd, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (bd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 2.81-2.95 (m, 2H).

[00771] **Etapa 2:** A una solución de nitrilo **23** (22.4 g, 99 mmol) en THF anhidro (200 mL) bajo nitrógeno se agregó $BH_3.SMe_2$ (28.4 mL, 297 mmol) a través de un embudo de adición a lo largo de un periodo de 1 h. La mezcla se sometió luego a reflujo por 14 h. Después de enfriar to 0 °C, el exceso de borano fue detenido por adición lenta de metanol. Se efectuó concentración hasta sequedad bajo presión reducida. El proceso fue repetido seis veces. Esto fue seguido por la disolución del producto crudo en 6N HCl y extracción con DCM . La capa acuosa fue basificada a pH 10 con conc. NH_4OH y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4. La solución fue filtrada y se efectuó concentración bajo presión reducida para dar **24** en forma de aceite claro. Rendimiento (15.94 g, 70 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51 (s, 1H), 7.42 (bd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22-7.34 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 2.67-2.74 (m, 2H), 1.65-1.77 (m, 2H).

[00772] **Etapa 3:** A una solución de **24** (15.9 g, 69 mmol) en THF anhidro (200 mL) se agregó trifluoroacetato de etilo (10 mL, 83 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 h durante el cual se encontró que la transformación había sido completa. La mezcla de reacción luego se efectuó concentración hasta sequedad bajo presión reducida. El producto fue, en estado puro, suficiente para ser utiliado como tal para la siguiente transformación. Rendimiento (19 g, crudo): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (bs, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (bd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22-7.34 (m, 2H), 5.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.57-45.61 (m, 1H), 3.18-3.30 (m, 2H), 1.73-1.87 (m, 2H).

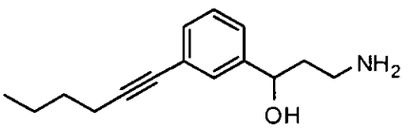
[00773] **Etapa 4:** Una mezcla de **25**, metil propargil éter (0.2 mL, 2.25 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (108 mg, 0.075 mmol), tri-o-tolilfosfina (47 mg, 0.075 mmol), cobre (I) yoduro (29 mg, 0.075 mmol), en diisopropilamina (10 mL) se calentó bajo reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se efectuó concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (0 a 30% EtOAc-hexanos en gradiente) dio éter **76** en forma de aceite amarillo. Rendimiento (0.4 g, 82%) : ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (s, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 4.88 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.38-3.41 (m, 1H), 2.37 (d, J = 2 Hz, 1H) 1.93-1.97 (m, 2H).

[00774] **Etapa 5:** Una mezcla de **76**, carbonato de potasio (438 mg, 3.26 mmol) y agua (2 mL) en 2-PrOH (10 mL) se calentó bajo reflujo durante la noche. La masa de reacción se efectuó concentración hasta sequedad bajo presión reducida y se diluyó con agua (10 mL). Esta masa fue acidificada to pH 2 y se extrajo con DCM. La capa

acuosa fue basificada con solución saturada de $NaHCO_3$ a pH 10 y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4. La solución se efectuó concentración bajo presión reducida para dar el Ejemplo **107** en forma de aceite pardo. Rendimiento (0.138 g, 77%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 3H), 4.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.59-2.64 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.74-1.80 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 147.1, 129.5, 128.7, 128.4,126.2, 121.5, 86.1, 85.5, 70.8, 59.5, 57.0, 42.2. ESI MS *m/z* 220 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 108

PREPARACIÓN DE 3-AMINO-1-(3-(HEX-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-OL



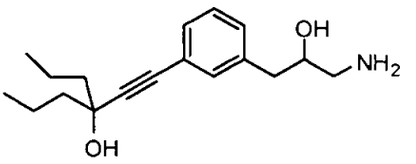
[00775] 3-Amino-1-(3-(hex-1-inil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **107**.

[00776] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira de **25** con 1-hexino resultó en 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(hex-1-inil) fenil)-3-hidroxipropil)acetamida en forma de aceite amarillo. Rendimiento (1.53 g, 76%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (s, 1H), 7.25-7.34 (m, 3H), 4.88 (m, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 1H), 2.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.25 (d, *J* = 2.0, 1H) 1.93-1.99 (m, 2H), 1.45-1.61 (m, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[00777] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(hex-1-inil) fenil)-3-hidroxipropil)acetamida dio aceite amarillo. El producto crudo se disolvió en metanol (5 ml) y se agitó durante 30 min con HCl en dioxano (1 mL, 4M). La mezcla se efectuó concentración hasta sequedad bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea dio el Ejemplo **108**, como un semisólido amarillo pálido, en forma del clorhidrato. Rendimiento (0.17 g, 41%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23-7.32 (m, 4H), 4.62-4.65 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 2H), 2.38 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.74-1.85 (m, 2H), 1.35-1.52 (m, 4H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145.7, 129.7, 128.5, 128.4, 125.2, 123.1, 90.5, 80.7, 69.2, 36.5, 36.3, 30.3, 21.5, 18.3, 13.5. ESI MS *m/z* 232 $[M+1]^+$.

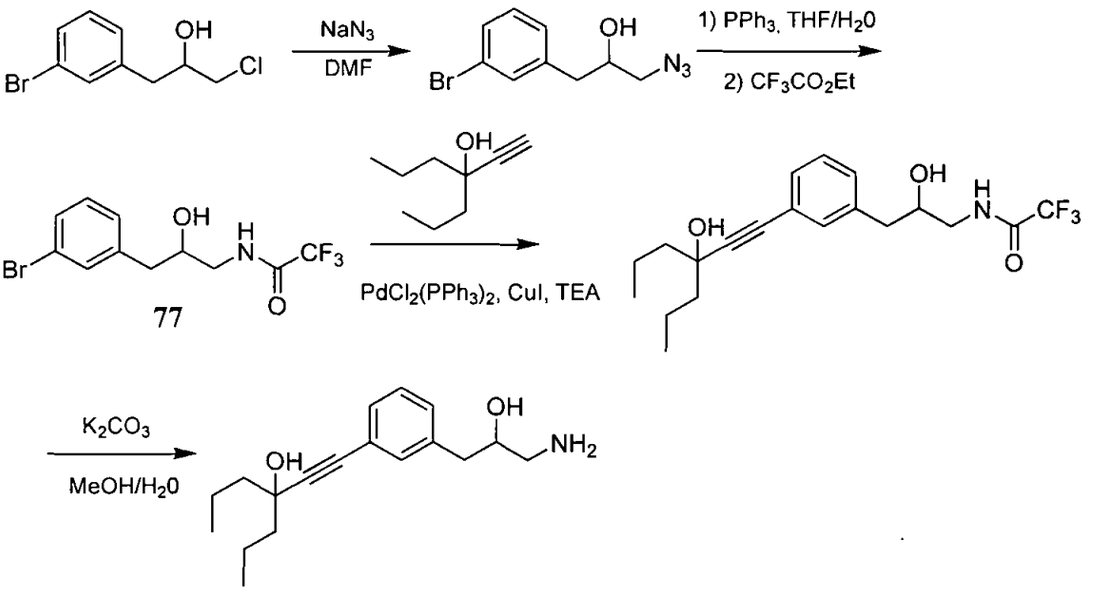
EJEMPLO 109

PREPARACIÓN DE 4-((3-(3-AMINO-2-HIDROXIPROPIL) FENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL



[00778] 4-((3-(3-Amino-2-hidroxipropil) fenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 19.

ESQUEMA 19



[00779] **Etapa 1:** A una solución de 1-(3-bromofenil)-3-cloropropan-2-ol (8.49 g, 34.0 mmol) en DMF anhidro (100 mL) bajo N_2 se agregó NaN_3 (11.05 g, 170.0 mmol) y NaI (cat., 0.75 g, 5.0 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter y se lavó con agua y salmuera. La solución se secó sobre Na_2SO_4 y se efectuó concentración bajo presión reducida. El producto se secó en una estufa al vacío a 40 °C durante 2 h para dar 1-azido-3-(3-bromofenil)propan-2-ol en forma de un aceite amarillo que se usó sin purificación. Rendimiento (8.6 g, 98% crudo).

[00780] **Etapa 2:** A una solución de 1-azido-3-(3-bromofenil)propan-2-ol (8.59 g, 33.28 mmol) en THF (60 mL) bajo N_2 se agregó PPh_3 (8.73 g, 33.28 mmol) y agua (20 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y se efectuó concentración bajo presión reducida. La amina cruda se disolvió en THF (20 ml) y trifluoroacetato de etilo (20 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Evaporation bajo presión reducida seguido por la purificación por cromatografía instantánea (EtOAc al 5%/CH_2Cl_2) dio el bromuro **77** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (3.72 g, 35%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 5.00 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H),

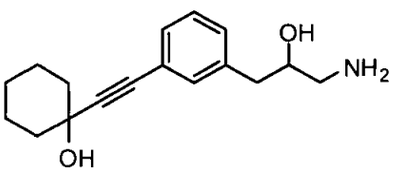
3.21-3.07 (m, 2H), 2.70 (dd, *J* = 13.6 Hz, 4.8, 1H), 2.55 (dd, *J* = 14.0, 6.0 Hz, 1H).

[00781] **Etapa 3:** El acoplamiento de bromuro **77** con 4-etinilheptan-4-ol siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 17 dio 2,2,2-trifluoro-N-(2-hidroxi-3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite claro. Rendimiento (0.455 g, 59%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.96 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.21-3.07 (m, 2H), 2.68 (dd, *J* = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 14.0, 7.8 Hz, 1H), 1.61-1.40 (m, 8H), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

[00782] **Etapa 4:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-N-(2-hidroxi-3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propil)acetamida siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 dio el Ejemplo **109** en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.273 g, 82%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24-7.20 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 2H), 5.11 (bs, 1H), 4.55 (bs, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 2.67 (dd, *J* = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 2.50 (dd, *J* = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 2.45 (dd, obs., 1H), 2.37 (dd, *J* = 12.8, 6.8 Hz, 1H), 1.61-1.40 (m, 8H), 0.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H).

EJEMPLO 110

PREPARACIÓN DE 1-((3-(3-AMINO-2-HIDROXIPROPIL) FENIL)ETINIL)CICLOHEXANOL



[00783] 1-((3-(3-Amino-2-hidroxipropil) fenil)etinil)ciclohexanol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **109**.

[00784] **Etapa 1:** El acoplamiento de bromuro **77** con 1-etinilciclohexanol dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclohexil)etinil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite claro. Rendimiento (0.48 g, 65%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.97 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.21-3.07 (m, 2H), 2.66 (dd, *J* = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 13.6, 7.8 Hz, 1H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 5H), 1.23-1.18 (m, 1H).

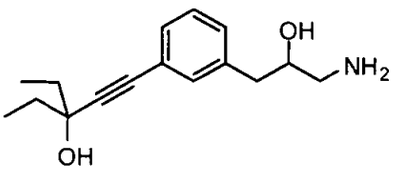
[00785] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-N-(2-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclohexil)etinil) fenil)propil)acetamida dio el Ejemplo **110** en forma de un sólido amarillo pálido. Rendimiento (0.227 g, 65%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25-7.21 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 2H), 5.37 (bs, 1H), 4.59 (bs, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.67 (dd, *J* = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 2.48 (obs m, 1H), 2.38 (dd, *J* = 12.8, 6.8 Hz, 1H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 5H), 1.23-

242

1.18 (m, 1H).

EJEMPLO 111

PREPARACIÓN DE 1-(3-(3-AMINO-2-HIDROXIPROPIL) FENIL)-3-ETILPENT-1-IN-3-OL



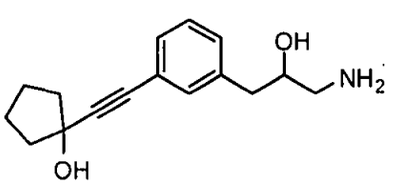
[00786] 1-(3-(3-Amino-2-hidroxipropil) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol se preparó siguiendo el método general usado en el Ejemplo **109.**

[00787] **Etapa 1:** El acoplamiento de bromuro **77** con 3-etilpent-1-in-3-ol dio *N*-(3-(3-(3-etil-3-hidroxipent-1-inil) fenil)-2-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un aceite claro. Rendimiento (0.472 g, 66%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.21-3.07 (m, 2H), 2.68 (dd, J = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 1.66-1.52 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

[00788] **Etapa 2:** La desprotección de *N*-(3-(3-(3-etil-3-hidroxipent-1-inil) fenil)-2-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida dio el Ejemplo **111** en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.232 g, 69%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24-7.20 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 2H), 5.11 (bs, 1H), 4.55 (bs, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 2.67 (dd, J = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 2.45 (obs dm, J = 4 4 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 12.8, 6.8 Hz, 1H), 1.66-1.52 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

EJEMPLO 112

PREPARACIÓN DE 1-((3-(3-AMINO-2-HIDROXIPROPIL) FENIL)ETINIL)CICLOPENTANOL



[00789] 1-((3-(3-Amino-2-hidroxipropil) fenil)etinil)ciclopentanol se preparó siguiendo el método general usado en el Ejemplo **109.**

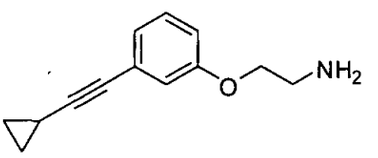
[00790] **Etapa 1:** El acoplamiento de bromuro **77** con 1-etinilciclopentanol dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclopentil)etinil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite claro. Rendimiento (0.441 g, 62%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 5.26 (bs, 1H), 4.97 (bs, 1H),

3.78 (bs, 1H), 3.20-3.06 (m, 2H), 2.67 (dd, *J* = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 1.91-1.79 (m, 4H), 1.76-1.60 (m, 4H).

[00791] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclopentil)etinil) fenil)propil)acetamida dio el Ejemplo **112** en forma de un sólido amarillo pálido. Rendimiento (0.217 g, 69%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24-7.20 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 2H), 5.26 (bs, 1H), 4.55 (bs, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 13.6, 8.0 Hz, 1H), 2.45 (obs dm, *J* = 4 4 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 12.8, 6.8 Hz, 1H), 1.91-1.80 (m, 4H), 1.76-1.60 (m, 4H).

EJEMPLO 113

PREPARACIÓN DE 2-(3-(CICLOPROPILETINIL) FENOXI)ETANAMINA



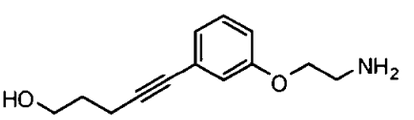
[00792] 2-(3-(Ciclopropiletinil) fenoxi)etanamina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **18**.

[00793] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira del bromuro **19** con ciclopropilo acetileno dio *N*-(2-(3-(2-ciclopropiletinil) fenoxi)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un aceite claro. Rendimiento (2.0 g, 71%): El material crudo fue usado para la reacción posterior de desprotección.

[00794] **Etapa 2:** La desprotección de *N*-(2-(3-(2-ciclopropiletinil) fenoxi)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida dio el Ejemplo **113** en forma de aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.350 g, 52%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.19-7.24 (m, 1H), 6.87-6.93 (m, 3H), 3.90 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.49-1.56 (m, 1H), 0.85-0.90 (m, 2H), 0.72-0.77 (m, 2H): ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158.4, 129.6, 124.2, 123.6, 116.7, 114.9, 93.6, 75.5, 69.9, 40.7, 8.3, -0.3. ESI MS *m/z* 202 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 114

PREPARACIÓN DE 5-(3-(2-AMINOETOXI) FENIL)PENT-4-IN-1-OL



[00795] 5-(3-(2-Aminoetoxi) fenil)pent-4-in-1-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **18**.

[00796] **Etapa 1:** Una mezcla de bromuro (**19**) (2.5 g, 8 mmol), pentin-1-ol (1.34 g, 16

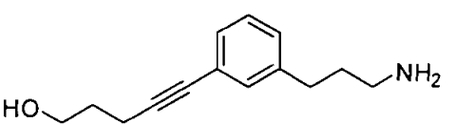
241

mmol) en trietilamina (6 mL, 60 mmol) y DMF (18 mL) se purgó con nitrógeno por 10 minutos. Esto fue seguido por la adición de $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.28 g, 0.4 mmol), P(*o*-Tol)$_3$ (0.122 g, 0.4 mmol) y CuI (0.076 g, 0.4 mmol) y el matraz se purgó una vez más con nitrógeno y la mezcla resultante se calentó a 90° C durante la noche. Se vertió luego sobre agua, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua, con secado sobre Na2SO4 anhidro, se efectuó filtración y se efectuó concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (0 a 30% EtOAc-hexanos en gradiente) dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-(5-hidroxipent-1-inil). fenoxi)etil)acetamida en forma de aceite amarillo. Rendimiento (1.61 g, 63%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18-7.24 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 0.8, 1.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.76 (bs, 1H), 4.06-4.10 (m, 2H), 3.76-3.84 (m, 4H), 2.53 (t, *J* = 7.2 Hz , 2H), 1.82-1.90 (m, 2H).

[00797] **Etapa 2:** A la solución agitada del alquino (1.6 g, 5 mmol) en MeOH-agua (25 mL: 5 mL) se agregó K_2CO_3 (3.5 g, 25 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. El solvente fue eliminado bajo presión reducida. El residuo se sometió a partición entre EtOAc y agua y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y se secó sobre Na_2SO_4. A la solución filtrada se efectuó concentración bajo presión reducida para dar el Ejemplo **114** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.360 g, 33%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21-7.26 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.88-6.93 (m, 2H), 4.55 (bs, 2H), 3.90 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.50 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* =7.2 Hz, 2H), 1.63-1.71 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 159.0, 130.1, 124.8, 124.0, 117.1, 115.3, 90.8, 80.8, 70.7, 59.9, 41.3, 32.0, 15.7. ESI MS *m/z* 220 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 115

PREPARACIÓN DE 5-(3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)PENT-4-IN-1-OL



[00798] 5-(3-(3-Aminopropil) fenil)pent-4-in-1-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **127**.

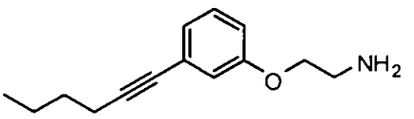
[00799] **Etapa 1:** El acoplamiento de Sonogashira del bromuro **87** (0.5 g, 1.5 mmol) con 4- pentin-1-ol dio *tert*-butilo (3-(5-hidroxipent-1-inil) fenilo etilcarbamato. (0.35 g, 69%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17-7.24 (m, 3H), 7.07-7.11 (m, 1H), 3.83 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.13-3.15 (m, 2H), 2.50-2.61 (m, 4H), 2.05 (s, 1H), 1.77-1.89 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[00800] **Etapa 2:** La desprotección **de** *tert*-butilo (3-(5-hidroxipent-1-inil) fenil) etil carbamato con HCl/dioxano en THF dio el Ejemplo **115** clorhidrato. Rendimiento (0.14

g, 63%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □7.22-7.27 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 3H), 3.48 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.61-1.68 (m, 2H).

EJEMPLO 116

PREPARACIÓN DE 2-(3-(HEX-1-INIL) FENOXI)ETANAMINA



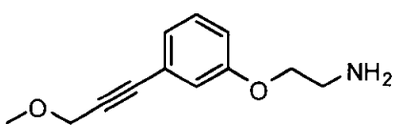
[00801] 2-(3-(Hex-1-inil) fenoxi)etanamina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **18**.

[00802] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira del bromuro **19** con 1-hexino dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-(hex-1-inil) fenoxi)etil)acetamida en forma de un aceite claro. Rendimiento (1.8 g, 72%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.19-7.23 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.77-3.80 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.43-1.50 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[00803] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-N-(2-(3-(hex-1-inil) fenoxi)-etil)acetamida dio el Ejemplo **116** en forma de aceite amarillo. Rendimiento (0.620 g, 90%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.20-7.25 (m, 1H), 6.87-6.93 (m, 3H), 3.91 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.79-2.87 (m, 2H), 2.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.42-1.53 (m, 2H), 1.30-1.40 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158.9, 130.1, 124.8, 124.1, 117.2, 115.3, 90.9, 80.9, 70.3, 41.1, 30.7, 21.9, 18.7, 13.9. ESI MS *m/z* 218 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 117

PREPARACIÓN DE 2-(3-(3-METOXIPROP-1-INIL) FENOXI)ETANAMINA



[00804] 2-(3-(3-Metoxiprop-1-inil) fenoxi)etanamina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **18**.

[00805] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira del bromuro **19** con 3-metoxi-propino dio 2,2,2-trifluoro-N-(2-(3-(3-metoxiprop-1-inil) fenoxi)etil)acetamida en forma de un aceite claro. Rendimiento (0.51 g, 21%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.22-7.27 (m, 1H),

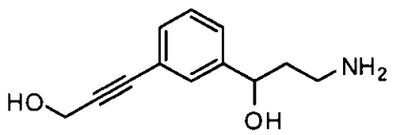
246

7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 6.71 (bs, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.10 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.77-3.82 (m, 2H), 3.45 (s, 3H).

[00806] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-N-(2-(3-(3-metoxiprop-1-inil) fenoxi)etil)acetamida dio el Ejemplo **117** en forma de un aceite blancuzco. Rendimiento (0.160 g, 47%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27-7.32 (m, 1H), 6.96-7.05 (m, 3H), 4.32 (s, 2H), 3.97 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.92 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158.9, 130.4, 124.3, 123.7, 123.4, 117.3, 116.2, 86.2, 86.1, 69.6, 59.9, 57.5, 40.8. ESI MS *m/z* 206 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 118

PREPARACIÓN DE 3-(3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL) FENIL)PROP-2-IN-1-OL



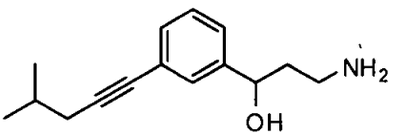
[00807] 3-(3-(3-Amino-1-hidroxipropil) fenil)prop-2-in-1-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **108**.

[00808] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira de **25** con propargil alcohol resultó en 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(3-hidroxiprop-1-inil) fenil) propil) acetamida en forma de aceite amarillo oscuro. Rendimiento (0.37 g, 80%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (s, 1H), 7.30-7.37 (m, 3H), 4.87 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.66-3.69 (m, 1H), 3.40-3.43 (m, 1H), 2.45 (bs, 1H) 1.93-2.04 (m, 2H).

[00809] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(3-hidroxiprop-1-inil) fenil)propil)acetamida (0.48 g, 1.59 mmol) dio el Ejemplo **118** como un semisólido amarillo pálido clorhidrato. Rendimiento (0.14 g, 42 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 8.17 (bs, 3H), 7.29-7.35 (m, 4H), 5.5.59-5.65 (bs, 1H), 5.39 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.83 (m, 2H), 1.89 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145.9, 130.2, 129.8, 128.7, 126.1, 122.5, 89.9, 84.0, 69.5, 49.6, 36.5, 36.4. Mass: 206 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 119

PREPARACIÓN DE 3-AMINO-1-(3-(4-METILPENT-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-OL



[00810] 3-Amino-1-(3-(4-metilpent-1-inil) fenil)propan-1-ol ol se preparó siguiendo el

247

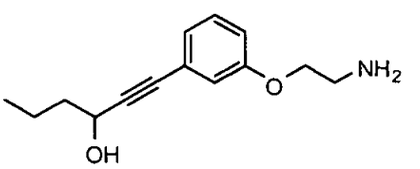
método usado en el Ejemplo **132**.

[00811] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira de **25** con 4-metil-pent-1-ino produjo 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(4-metilpent-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de aceite pardo oscuro. Rendimiento (0.94 g, 94%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.38 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 3H), 4.86 (m, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 2.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.28 (bs, 1H), 1.87 - 1.99 (m, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

[00812] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(4-metilpent-1-inil) fenil)propil)acetamida dio el Ejemplo **119** en forma de aceite amarillo. Rendimiento (0.508 g, 76 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.33 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 3H), 5.12 (bs, 2H), 4.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.67-1.72 (m, 2H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.8, 130.0, 128.9, 128.8, 125.7, 123.4, 89.6, 82.1, 70.7, 40.6, 38.3, 28.1, 28.0, 22.3. ESI MS *m/z* 232 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 120

PREPARACIÓN DE 1-(3-(2-AMINOETOXI) FENIL)HEX-1-IN-3-OL



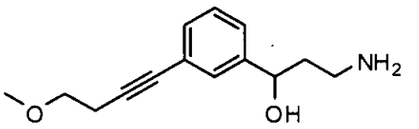
[00813] 1-(3-(2-Aminoetoxi) fenil)hex-1-in-3-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **18**.

[00814] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira del bromuro **19** con 4-metil-pent-1-in-3-ol dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-(3-hidroxihex-1-inil) fenoxi)etil)acetamida en forma de un aceite claro. Rendimiento (3 g, crudo): El material crudo fue usado para la reacción posterior de desprotección.

[00815] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-(3-hidroxihex-1-inil) fenoxi)etil)acetamida dio el Ejemplo **120** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1.858 g, 88%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23-7.29 (m, 1H), 6.90-6.98 (m, 3H), 4.42 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.92 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.86 (bs, 2H), 1.56-1.68 (m, 2H), 1.40-1.49 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 159.0, 130.3, 124.0, 117.1, 115.8, 92.8, 833, 70.4, 61.0, 41.2, 40.1, 18.6, 14.2. ESI MS *m/z* 234 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 121

PREPARACIÓN DE 3-AMINO-1-(3-(4-METOXIBUT-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-OL



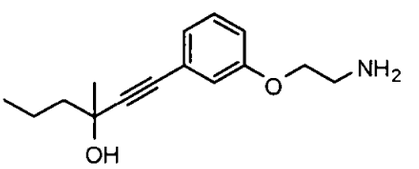
[00816] 3-Amino-1-(3-(4-metoxibut-1-inil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **132**.

[00817] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira de **25** con 4-metoxi-but-1-ino produjo 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(4-metoxibut-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite amarillo oscuro. Rendimiento (0.51 g, 51%). El compuesto no pudo ser purificado completamente y fue llevado como tal a la siguiente etapa.

[00818] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(4-metoxibut-1-inil) fenil)propil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo **132** excepto que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. El Ejemplo **121** se obtuvo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.22 g, 60 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □7.33 (s, 1H), 7.28-7.29 (m, 2H), 7.21-7.24 (m, 1H), 4.66 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.63-2.69 (m, 4H) 1.65-1.77 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.5, 129.4, 128.5, 128.2, 125.4, 122.6, 87.7, 81.1, 70.4, 70.1, 57.8, 40.6, 40.1, 19.8. ESI MS *m/z* 234 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 122

PREPARACIÓN DE 1-(3-(2-AMINOETOXI) FENIL)-3-METILHEX-1-IN-3-OL



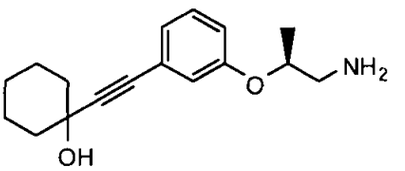
[00819] 1-(3-(2-Aminoetoxi) fenil)-3-metilhex-1-in-3-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **18**.

[00820] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira del bromuro **19** con but-3-inil-benceno dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-(3-hidroxi-3-metilhex-1-inil) fenoxi)etil)acetamida en forma de un aceite claro. Rendimiento (2.0 g, 71%): El material crudo fue usado para la reacción posterior de desprotección.

[00821] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-(3-hidroxi-3-metilhex-1-inil) fenoxi)etil)acetamida dio el Ejemplo **122** en forma de aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.700 g, 35%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23-7.28 (m, 1H), 6.91-6.95 (m, 2H), 6.87-6.89 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.45-1.70 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 0.89-0.94 (m, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158.6, 129.8, 123.7, 123.6, 116.6, 115.2, 81.4, 70.3, 66.6, 45.9, 40.9, 29.9, 17.7, 14.3. ESI MS *m/z* 248 $[M+1]^+$.

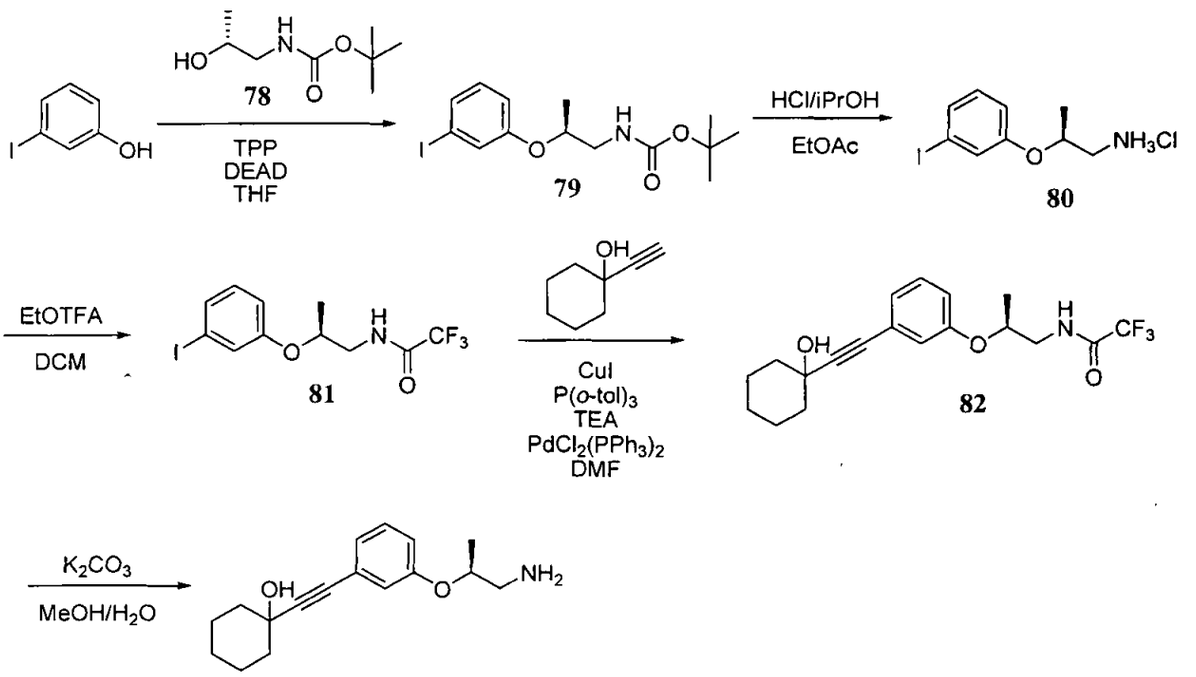
EJEMPLO 123

PREPARACIÓN DE (*S*)-1-((3-(1-AMINOPROPAN-2-ILOXI) FENIL)ETINIL)CICLOHEXANOL



[00822] (*S*)-1-((3-(1-Aminopropan-2-iloxi) fenil)etinil)ciclohexanol se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 20.

ESQUEMA 20



[00823] **Etapa 1:** Dietilazodicarboxilato (17.4 g, 100 mmol) se agregó lentamente a una solución de 3-yodofenol (18.5 g, 84 mmol), alcohol (**78**) 14.73 g, 84 mmol), y trifenil fosfina (26.2 g, 100 mmol) en THF (200 mL) a 0 °C bajo argón. La reacción se dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, se calentó a 80 °C durante 6 horas, y luego se efectuó concentración bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico y los sólidos blancos resultantes se retiraron por filtración. El filtrado se efectuó concentración bajo presion reducida y el residuo se sometió a partición en acetato de etilo y 1 N NaOH. Las fases orgánicas fueron combinadas, se lavó con salmuera, y se efectuó concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (5 – 20% acetato de etilo / hexanos en gradiente) sobre sílica gel, dando el carbamato (**79**) en forma de un aceite amarillo impuro el cual fue llevado a la siguiente etapa sin purificación

250

adicional. Rendimiento (17.3 g, 54%).

[00824] **Etapa 2:** HCl (12 mL de a 4.8 M solución en iPrOH, 56 mmol) se agregó a una solución de carbamato (**79**) (10 g, 28 mmol) en acetato de etilo (25 mL). Después de agitar 1 h, la mezcla de reacción se sometió a filtración y los sólidos se secaron bajo presión reducida, dando the sal de clorhidrato (**80**) en forma de un sólido blanco el cual fue llevado a la siguiente etapa sin purificación o análisis. Rendimiento (2.9 g, 30%).

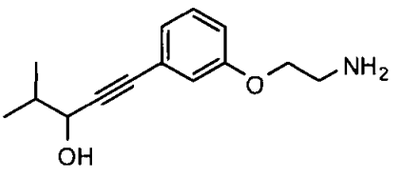
[00825] **Etapa 3:** Protección de amina clorhidrato (**80**) con etiltrifluoroacetato de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **18**, excepto que 1 equivalente de TEA se usó y la reacción se llevó a cabo en diclorometano, dio trifluoroamida (**81**) en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (3.4 g, cuantitativo). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 – 7.33 (m, 1H), 7.24 – 7.26 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.83 – 6.87 (m, 1H), 6.75 (brs, 1H), 4.45 – 4.55 (m, 1H), 3.52 – 3.53 (m, 1H), 3.40 – 3.50 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[00826] **Etapa 4:** Una mezcla de trifluoroamida **81** (500 mg, 1.34 mmol), 1-etinilciclohexanol (250 mg, 2.01 mmol), yoduro de cobre (25 mg, 0.13 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (40 mg, 0.13 mmol), TEA (0.279 mL, 2.01 mL), y bis -Cloro-trifenilfosfina paladio (91 mg, 0.13 mmol) en DMF (13 mL) fue desgasificada, se colocó bajo atmósfera de argón, y se agitó durante la noche a 90 °C. La mezcla de reacción se sometió a filtración y el filtrado se sometió a partición en EtOAc / agua. Las capas orgánicas fueron combinadas y se lavó con salmuera, con secado sobre sulfato de sodio, se efectuó filtración, y se efectuó concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (10 – 30% EtOAc/hexanos en gradiente) dando alquino **82** en forma de un aceite amarillo vidrioso. Rendimiento (0.322 g, 65%). %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 – 7.08 (m, 1H), 6.94 – 6.96 (m, 1H), 6.83 – 6.87 (m, 1H), 6.81 (brs, 1H), 4.48 – 4.57 (m, 1H), 3.72 – 3.80 (m, 1H), 3.39 – 3.49 (m, 1H), 1.85 – 2.04 (m, 3H), 1.50 – 1.80 (m, 8H), 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[00827] **Etapa 5:** La desprotección del alquino **82** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **1** dio el Ejemplo **123** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.200 g, 85%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 – 7.02 (m, 2H), 6.84 – 6.88 (m, 1H), 4.30 – 4.38 (m, 1H), 2.87 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.85 – 2.02 (m, 2H), 1.50 – 1.80 (m, 11H), 1.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). ESI MS *m/z* 274.3 $[m + H]^+$.

EJEMPLO 124

PREPARACIÓN DE 1-(3-(2-AMINOETOXI) FENIL)-4-METILPENT-1-IN-3-OL



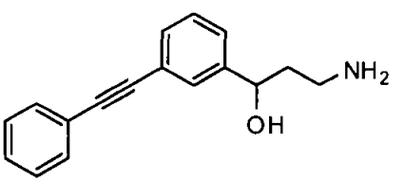
[00828] 1-(3-(2-Aminoetoxi) fenil)-4-metilpent-1-in-3-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **18**.

[00829] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira del bromuro **19** con 4-metil-pent-1-in-3-ol dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-(3-hidroxi-4-metilpent-1-inil) fenoxi)etil)acetamida en forma de aceite amarillo. Rendimiento (0.51 g, 21%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.22-7.27 (m, 1H), 7.08-7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (dd, 1H, *J* = 6.8 Hz, 1.6, 1H), 6.71 (bs, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.09 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.77-3.82 (m, 2H), 1.77-1.83 (m, 1H), 0.94-0.99 (m, 6H).

[00830] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-(3-hidroxi-4-metilpent-1-inil) fenoxi)etil)acetamida dio el Ejemplo **124** en forma de aceite amarillo. Rendimiento (0.160 g, 47%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22-7.30 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 3H), 4.21 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.87 (bs, 2H), 1.77-1.83 (m, 1H), 0.94-0.99 (m, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158.5, 129.8, 123.7, 116.7, 115.2, 91.0, 83.6, 69.9, 66.3, 40.7, 34.3, 18.3, 17.7. ESI MS *m/z* 234 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 125

PREPARACIÓN DE 3-AMINO-1-(3-(FENILETINIL) FENIL)PROPAN-1-OL



[00831] 3-Amino-1-(3-(feniletinil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **121**.

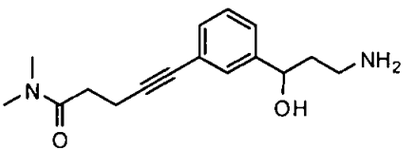
[00832] **Etapa 4:** La reacción de Sonogashira de **25 con** etinil-benceno produjo 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(2-feniletinil) fenil)propil)acetamida en forma de aceite amarillo. Rendimiento (0.78 g, 73%).

[00833] **Etapa 5:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(2-feniletinil) fenil)propil)acetamida dio el Ejemplo **125** en forma de semisólido blanco. Rendimiento (0.3 g, 53 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.51-7.53 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.34-7.42 (m, 6H), 5.52 (bs, 2H), 4.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.9, 131.8, 130.2, 129.3, 129.0, 126.6, 122.7, 122.4, 89.9, 89.5, 70.5, 40.6, 38.0. ESI MS *m/z* 252 $[M+1]^+$.

252

EJEMPLO 126

PREPARACIÓN DE 5-(3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL) FENIL)-*N,N*-DIMETILPENT-4-INAMIDA



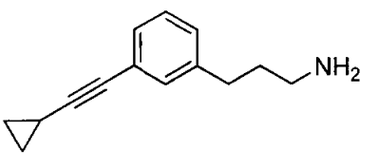
[00834] 5-(3-(3-Amino-1-hidroxipropil) fenil)-*N,N*-dimetilpent-4-inamida se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **121**.

[00835] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira de **4** con dimetilamida del ácido pent-4-inoico produjo 5-(3-(1-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroacetamido)propil) fenil)-*N,N*-dimetilpent-4-inamida en forma de aceite amarillo oscuro. Rendimiento (0.33 g, 48%). Este compuesto tenía algunas trazas del material de partida y se usó sin purificación adicional.

[00836] **Etapa 2:** La desprotección de 5-(3-(1-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroacetamido)-propil) fenil)-*N,N*-dimetilpent-4-inamida dio el Ejemplo **126** en forma de aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.147 g, 60 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 7.64 (bs, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.24-7.32 (m, 3H), 5.59 (bs, 1H), 4.66 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (s, 4H), 1.75-1.88 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 170.2, 145.6, 129.7, 128.5, 125.2, 123.0, 90.2, 80.3, 69.3, 40.1, 36.4, 36.3, 34.9, 31.7, 14.8. ESI MS *m/z* 275 $[M+1]^+$.

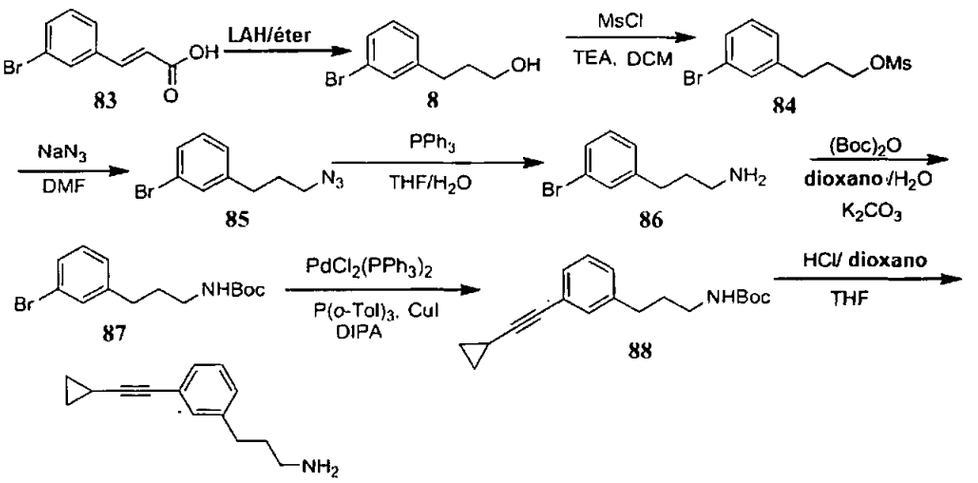
EJEMPLO 127

Preparación de 3-(3-(ciclopropiletinil) fenil)propan-1-amina



[00837] 3-(3-(Ciclopropiletinil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 21.

ESQUEMA 21



[00838] **Etapa 1:** A una suspensión de $LiAlH_4$ (0.5 g, 1.3 mmol) en éter dietílico (25 mL) se agregó 3- ácido bromocinámico (**83**, 1.0 g, 4 mmol), en porciones, a TA. La suspension resultante se agitó durante 3 horas. La reacción fue detenida por la adición sucesiva de solución 15% aq. De NaOH (1 mL) y agua. La suspensión blanca resultante se sometió a filtración a través de un lecho de Celite. La torta del filtro se lavó con éter y luego acetato de etilo. El filtrado se efectuó concentración para producir crudo **8** en forma de aceite amarillo. Rendimiento (0.7g, 74%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10-7.35 (m, 4H), 3.65 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H).

[00839] **Etapa 2:** A una solución agitada de alcohol **8** (1.0 g, 4.6 mmol) y trietilamina (1.0 mL, 99 mmol) en DCM (15 mL) se agregó MsCl (0.7 mL, 66 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0° C durante 30 min, se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min durante los cuales la conversión fue completa. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue lavada con agua y salmuera, y se secó sobre Na2SO4 anhidro. Se sometió a filtración y se efectuó concentración para producir el mesilato **84** en forma de un aceite amarillo (1.0 g, 73%). Este producto crudo fue utilizado inmediatamente para la siguiente transformación.

[00840] **Etapa 3:** A una solución de, en forma cruda, mesilato **84** (1.0 g, 3.4 mmol) en DMF (8 mL) se agregó NaN_3 (0.44 g, 6.8 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 h. Se enfrió, se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, con secado sobre Na_2SO_4 anhidro. La filtración, seguida por concentración bajo presión reducida produjo **85** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0.7 g, 85%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.38 (m, 2H), 7.09-7.20 (m, 2H), 3.29 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H).

[00841] **Etapa 4:** A una solución de azida **85** (15 g, 62.7 mmol) en una mezcla de THF (133 mL) y agua (13 mL) se agregó Ph_3P (16 g, 62.7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 48 hr durante las cuales se encontró que la comversión

era completa. El solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo resultante fue llevado a la siguiente etapa.

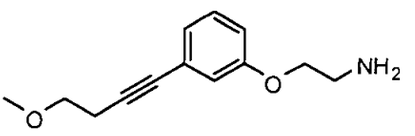
[00842] **Etapa 5**: La amina **86** se disolvió en 1, 4-dioxano (300 mL) y agua (180 mL). K_2CO_3 (17.2 g, 120 mmol), $(Boc)_2O$ (14 mL, 60 mmol) se añadieron sucesivamente y la mezcla se agitó durante 2 horas. Después de retirar el 1,4-dioxano bajo presión reducida, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera, con secado sobre Na_2SO_4 anhidro. Se efectuó concentración para producir aceite amarillo crudo. La purificación por cromatografía instantánea (0-9 % acetato de etilo: Gradiente de hexano) dio **87** en forma de aceite amarillo pálido. Rendimiento (15 g, 79%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$□ 7.30-7.35 (m, 2H), 7.09-7.2 (m, 2H), 4.53 (bs, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

[00843] **Etapa 6:** A una solución desgasificada de bromuro **87** (1.0 g, 3.1 mmol) y ciclopropil acetileno (2.9 mL, 3.4 mmol, 70% solución en tolueno) en diisopropilamina (4 mL) se agregó $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.120 g, 0.17 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (0.048 g, 0.16 mmol) y CuI (0.026 g, 0.16 mmol). La mezcla resultante fue desgasificada y se agitó bajo nitrógeno at 90 °C durante durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se efectuó concentración bajo presión reducida. El residuo se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro, se efectuó filtración, y se efectuó concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (10-40% acetato de etilo- gradiente de hexano) dio *tert*-butil-[3-(3-ciclopropiletinil-fenil)-propil carbamato (**88**). Rendimiento (0.756 g, 79%). Este alquino se usó para la desprotección sin purificación adicional.

[00844] **Etapa 7: El Alquino 88** se disolvió en THF (4.0 mL) y se agregó HCl en dioxano (5 mL, 4M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 h. La concentración bajo presión reducida seguida por trituración con hexano dio el Ejemplo **127** clorhidrato en forma de un semisólido amarillo. Rendimiento (0.2 g, 85%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)□ 7.22-7.27 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 3H), 2.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.44-1.51 (m, 1H), 0.84-0.89 (m, 2H), 0.64-0.68 (m, 2H)^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): 141.2, 131.1, 128.9, 127.9, 123.2, 93.6, 75.6, 8.1, 31.4, 28.4, 8.3, -0.3. ESI MS *m/z* 200 $[M+1]^+$

EJEMPLO 128

Preparación de 2-(3-(4-metoxibut-1-inil) fenoxi)etanamina



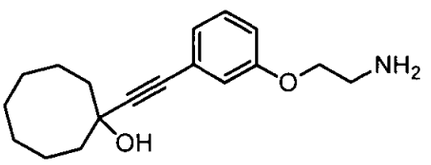
[00845] 2-(3-(4-Metoxibut-1-inil) fenoxi)etanamina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **18**.

[00846] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira del bromuro **19** con 4-metoxibut-1-ino dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-(4-metoxibut-1-inil) fenoxi)etil)acetamida en forma de aceite amarillo. Rendimiento (0.45 g, 45%): Este material fue utilizado directamente para la reacción de desprotección.

[00847] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-(4-metoxibut-1-inil) fenoxi)etil)acetamida dio el Ejemplo **128** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.120 g, 50%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21-7.26 (m, 1H), 6.89-6.96 (m, 3H), 3.90 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.49 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.84 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158.6, 129.7, 124.1, 123.6, 116.7, 115.0, 87.9, 80.9, 70.3, 70.0, 57.9, 40.9, 19.9. ESI MS *m/z* 220 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 129

PREPARACIÓN DE 1-(2-(3-(2-AMINOETOXI) FENIL)ETINIL)CICLOOCTANOL



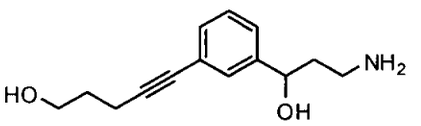
[00848] 1-(2-(3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)ciclooctanol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **18**.

[00849] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira del bromuro **19** con 1-etinil-ciclooctanol dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-(2-(1-hidroxiciclooctil)etinil) fenoxi)etil)acetamida en forma de un aceite claro. Rendimiento (1.3 g, 72%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91-6.96 (m, 2H), 4.09-4.13 (m, 2H), 2.00-2.06 (m, 6H), 1.48-1.72 (m, 11H).

[00850] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-(2-(1-hidroxiciclooctil)-etinil) fenoxi)etil)acetamida dio el Ejemplo **129** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1.858 g, 88%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24-7.29 (m, 1H), 6.91-6.96 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.94 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.80-1.92 (m, 5H), 1.50-1.60 (m, 7H), 1.42-1.44 (m, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158.5, 129.8, 123.8, 123.6, 116.7, 115.1, 95.7, 81.6, 69.7, 40.6, 37.7, 27.6, 24.1, 21.7. ESI MS *m/z* 234 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 130

PREPARACIÓN DE 5-(3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL) FENIL)PENT-4-IN-1-OL



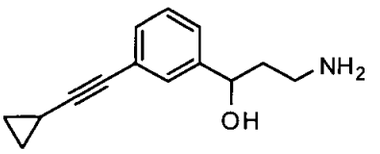
[00851] 5-(3-(3-Amino-1-hidroxipropil) fenil)pent-4-in-1-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **132**.

[00852] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira de **25** con pent-4-in-1-ol dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(5-hidroxipent-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de aceite pardo. Rendimiento (1.46 g, 69%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (s, 1H), 7.22-7.34 (m, 3H), 4.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 1H), 2.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.38 (bs, 1H) 1.93-1.99 (m, 2H), 1.83-1.88 (m, 2H).

[00853] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(5-hidroxipent-1-inil) fenil)propil)acetamida dio el Ejemplo **130** en forma de aceite amarillo. Rendimiento (0.64 g, 65 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.32 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.20-7.22 (m, 1H) 4.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.55 (bs, 1H), 3.52 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.57-2.66 (m, 2H), 2.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.60-1.70 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 147.2, 129.8, 129.0, 128.7, 125.7, 123.3, 90.6, 81.1, 71.1, 59.9, 41.8, 38.9, 32.0, 15.7. ESI MS *m/z* 234 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 131

PREPARACIÓN DE 3-AMINO-1-(3-(CICLOPROPILETINIL) FENIL)PROPAN-1-OL



[00854] 3-Amino-1-(3-(2-ciclopropiletinil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **132** excepto que la desprotección se llevó a cabo a TA por 16h.

[00855] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira de **25 con** etinilciclopropano produjo *N*-(3-(3-(2-ciclopropiletinil) fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de aceite pardo oscuro. Rendimiento (0.8 g, 83%). Éste se usó sin purificación adicional en la siguiente transformación.

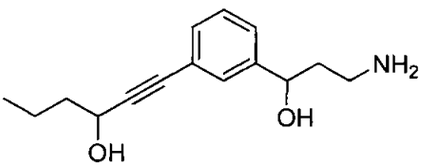
[00856] **Etapa 2:** La desprotección de *N*-(3-(3-(2-ciclopropiletinil) fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida dio el Ejemplo **131** en forma de aceite amarillo . Rendimiento (0.13 g, 24 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.23-7.33 (m, 4H), 4.64 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.65-1.73 (m, 2H), 1.50 –1.56 (m, 1H), 0.86 - 0.91 (m, 2H), 0.69-0.73 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.2, 129.5, 128.5, 128.3, 125.1, 122.8, 93.5, 75.7, 70.1, 40.1, 37.6, 8.34, -0.3. ESI MS *m/z*

257

216 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 132

1-(3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL) FENIL)HEX-1-IN-3-OL



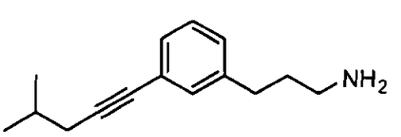
[00857] 1-(3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil) hex-1-in-3-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **107**.

[00858] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira de **25** (3 g, 9.2 mmol) con hex-1-in-3-ol produjo 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(3-hidroxihex-1- inil) fenil) propil) acetamida en forma de aceite amarillo. Rendimiento (2.31 g, 73%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.42 (s, 1H), 7.26-7.38 (m, 3H), 4.86 (m, 1H), 4.61 (dd, *J* = 2.0, 5.6 Hz, 1H), 3.67-3.71 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 2.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 1.95-1.99 (m, 2H), 1.75-1.88 (m, 2H), 1.53-1.57 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[00859] **Etapa 2:** Una mezcla de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(3-hidroxihex-1-inil) fenil)propil)acetamida, carbonato de potasio (0.438 g, 3.26 mmol) y agua (2mL) en 2-PrOH (10mL) se calentó bajo reflujo durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada hasta sequedad bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea, eluyente 10% (9.5:0.5 MeOH-NH_3)-DCM dio el Ejemplo **132** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.42 g, 49 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.23-7.36 (m, 4H), 6.90 (bs, 2H), 5.44 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.79-1.83 (m, 2H), 1.60-1.64 (m, 2H), 1.41-1.47 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145.8, 129.7, 128.5, 128.4, 125.6, 122.3, 92.4, 83.0, 69.5, 60.5, 37.0, 36.6, 18.2, 13.7. ESI MS *m/z* 248 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 133

PREPARACIÓN DE 3-(3-(4-METILPENT-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-AMINA



[00860] 3-(3-(4-Metilpent-1-inil) fenil)propan-1-amina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **127**.

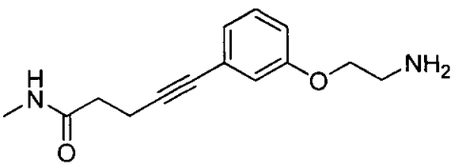
[00861] **Etapa 1:** El acoplamiento de Sonogashira del bromuro **87** (0.5 g, 1.5 mmol) con 4- metil-1-pentino (0.2 mL, 2.4 mmol) dio *tert*-butilo 3-(4-metilpent-1-inil)

fenilcarbamato. Rendimiento (0.35 g, 69%). ^{1}H NMR (400 **MHz**, $CDCl_3$) δ 7.16-7.28 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.50 (bs, 1H), 3.12-3.15 (m, 2H), 2.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

[00862] **Etapa 2:** La desprotección **de** *tert*-butilo 3-(4-metilpent-1-inil) fenilo carbamato con HCl/dioxano en THF dio el Ejemplo **133** clorhidrato en forma de un sólido amarillo pálido.Rendimiento (0.2 g, 64%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □7.23-7.29 (m, 1H), 7.13-7.21 (m, 3H), 2.76 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.75-1.83 (m, 3H) , 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): 141.2, 131.0, 128.9, 128.6, 127.9, 123.3, 38.1,31.4, 28.4, 27.6, 27.5, 21.7. ESI MS *m/z* 216 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 134

PREPARACIÓN DE 5-(3-(2-AMINOETOXI)-FENIL)-*N*-METILPENT-4-INAMIDA



[00863] 5-(3-(2-Aminoetoxi)-fenil)-*N*-metilpent-4-inamida se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **18**.

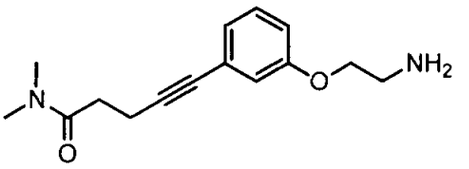
[00864] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira del bromuro **19** con ácido pent-4-inóico metilamida dio *N*-metil-5-(3-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)etoxi) fenil)pent-4-inamida en forma de un aceite claro. Rendimiento (1.4 g, crudo). El material crudo se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

[00865] **Etapa 2:** La desprotección de *N*-metil-5-(3-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)etoxi) fenil)pent-4-inamida dio el Ejemplo **134** en forma de un sólido pardo. Rendimiento (0.110 g, 10 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27-7.31 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 3H), 4.14-4.17 (m, 2H), 3.18 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.58-2.62 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 170.6, 157.7, 129.8, 124.3, 124.2, 117.0, 115.1, 90.0, 80.2, 64.4, 38.2, 34.2, 25.4, 15.2. ESI MS *m/z* 266 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 135

PREPARACIÓN DE 5-(3-(2-AMINOETOXI) FENIL)-*N,N*-DIMETILPENT-4-INAMIDA

259



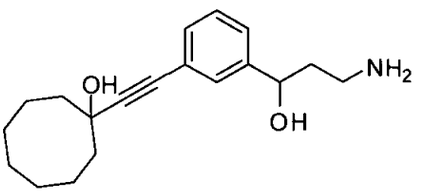
[00866] 5-(3-(2-Aminoetoxi) fenil)-*N,N*-dimetilpent-4-inamida se preparó siguiendo el método usado previamente.

[00867] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira del bromuro **19** con ácido pent-4-inóico *N,N*-dimetil amida dio *N,N*-dimetil-5-(3-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)etoxi) fenil)pent-4-inamida en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.9 g, 50%): El material crudo se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

[00868] **Etapa 2:** La desprotección de *N,N*-dimetil-5-(3-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-etoxi) fenil)pent-4-inamida dio el Ejemplo **135** en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.14 g, 55%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22-7.28 (m, 1H), 6.90-6.97 (m, 3H), 4.0 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.94-3.0 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.57-2.62 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 170.2, 158.2, 158.0, 157.7, 129.8, 124.3, 123.9, 116.8, 115.0, 90.3, 80.2, 36.6, 34.9, 31.6, 14.8. ESI MS *m/z* 261 [M+1]$^+$.

EJEMPLO 136

PREPARACIÓN DE 1-((3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL) FENIL)ETINIL)CICLOOCTANOL



[00869] 1-(2-(3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil) etinil) ciclooctanol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **131**.

[00870] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira de **25 con** 1-etinil-ciclooctanol produjo 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(2-(1-hidroxiciclooctil)etinil) fenil)propil) acetamida en forma de aceite amarillo. Rendimiento (0.54 g, 44%). Este compuesto se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

[00871] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(2-(1-hidroxiciclooctil)etinil) fenil)propil)acetamida dio el Ejemplo **136** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.26 g, 64 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.20 -7.29 (m, 4H), 5.23 (s, 1H), 4.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.55-2.62 (m, 2H), 1.79–1.90 (m, 4H), 1.62-1.66 (m, 2H), 1.55-1.60 (m, 8H), 1.40-1.42 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 147.0, 129.2, 128.5, 128.2, 125.6, 122.3, 95.4, 81.9, 70.8, 69.7, 42.4, 40.1, 39.9, 37.7, 27.5, 24.0, 21.7. ESI MS *m/z* 302 [M+1] $^+$.

t

260

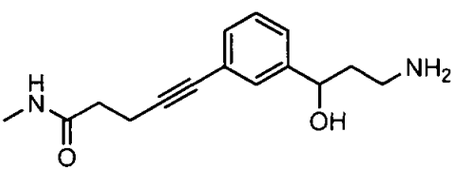
[00872] 5-(3-(2-Aminoetoxi) fenil)pent-4-inamida se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **18**.

[00873] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira del bromuro **6** con ácido pent-4-inóico amida dio 5-(3-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)etoxi) fenil)pent-4-inamida en forma de un aceite claro. Rendimiento (0.8 g, 50%): Este compuesto se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

[00874] **Etapa 2:** La desprotección de 5-(3-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)etoxi) fenil) pent-4-inamida dio el Ejemplo **137** en forma de aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.093 g, 16%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21-7.26 (m, 1H), 6.88-6.94 (m, 3H), 3.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 172.4, 158.5, 129.7, 124.2, 123.7, 116.8, 114.9, 89.9, 80.3, 69.6, 40.6, 34.1, 15.0. ESI MS m/z 233 $[M+1]^+$.

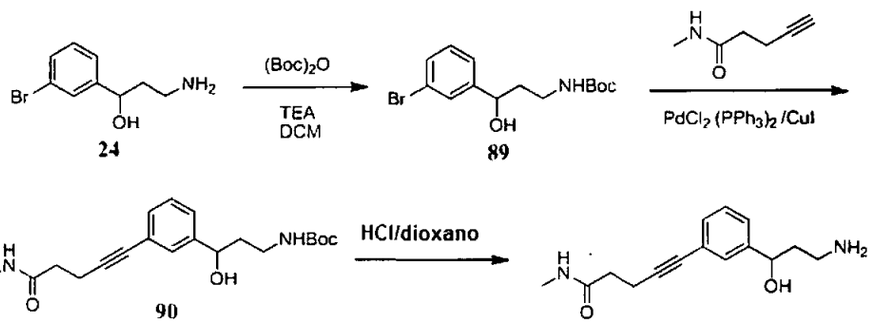
EJEMPLO 138

5-(3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL) FENIL)-*N*-METILPENT-4-INAMIDAOCTANOL



[00875] 5-(3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)-*N*-metilpent-4-inamida se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 22.

ESQUEMA 22



[00876] **Etapa 1:** A una solución de **24** (17 g, 74 mmol) en DCM (250 mL) se agregó $(Boc)_2O$ (21.5 mL, 89 mmol) y trietilamina (15.5 mL, 111 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 h, luego se diluyó con DCM (250 mL) y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y se efectuó concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (0 a 30% EtOAc-hexanos en gradiente) dio **89** en forma de

260

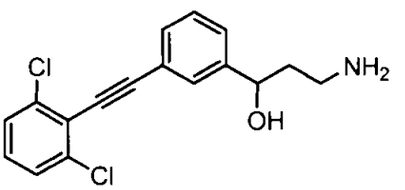
un aceite amarillo. Rendimiento (15.2 g, 61%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.85 (bs, 1H), 4.69-4.71 (m, 1H), 3.60 (bs, 1H), 3.53-3.55 (m, 1H), 3.11-3.18 (m, 1H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

[00877] **Etapa 2:** La reacción de Sonogashira de **89** con ácido pemt-4-inóico metil amida dio *tert*-butilo 3-hidroxi-3-(3-(5-(metil amino)-5-oxopent-1-inil) fenil) propilcarbamato en forma de aceite pardo oscuro. Rendimiento (0.27 g, 36%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.39 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 3H), 5.64 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 4.69-4.71 (m, 1H), 3.46-3.51 (m, 1H), 3.35 (bs, 1H), 3.11-3.18 (m, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.73 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.55-1.84 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[00878] **Etapa 3:** A una solución de *tert*-butilo 3-hidroxi-3-(3-(5-(metil amino)-5-oxopent-1-inil) fenil) propilcarbamato (0.7 g, 2.1 mmol) en MeOH-THF (1:1, 10 mL) se agregó HCl en dioxano (0.7 mL, 4M) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 24 h a TA. La mezcla se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (0-15% MeOH-DCM en gradiente) dio el Ejemplo **14** clorhidrato en forma de sólido amarillo. Rendimiento (0.17 g, 76 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27-7.33 (m, 3H), 7.23-7.27 (m, 1H), 4.64-4.66 (m, 1H), 2.75-2.82 (m, 2H), 2.60-2.62 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.33-2.35 (m, 2H), 1.78-1.90 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 171.1, 146.1, 130.3, 128.9, 128.8, 125.7, 123.4, 90.3, 81.0, 69.7, 36.9, 36.8, 34.8, 25.9, 15.6. ESI MS m/z 261 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 139

3-AMINO-1-(3-((2,6-DICLOROFENIL)ETINIL) FENIL)PROPAN-1-OL



[00879] 3-Amino-1-(3-(2-(2,6-diclorofenil)etinil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **132**.

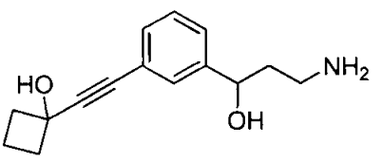
[00880] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira de **25** con 1,3-dicloro-2-etinil-benceno dio *N*-(3-(3-(2-(2,6-diclorofenil)etinil) fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de aceite pardo oscuro. Rendimiento (0.32 g, 37%). Este compuesto no puedo ser separado completamente del bromuro de partida y se usó directamente en la etapa.

[00881] **Etapa 2:** La desprotección de *N*-(3-(3-(2-(2,6-diclorofenil)etinil) fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida dio el Ejemplo **139** en forma de un sólido amarillo. Rendimiento (0.149 g, 60 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.69 (bs, 2H),

7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.43-7.53 (m, 4H), 5.71 (bs, 1H), 4.66 (m, 1H), 2.82-2.90 (m, 2H), 1.82-1.95 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.2, 136.0, 130.8, 128.9, 128.5, 128.2, 127.0, 121.8, 121.2, 118.8, 115.8, 99.6, 83.0, 69.3, 36.5, 36.4. ESI MS *m/z* 320 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 140

5-(3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL) FENIL)-*N*-METILPENT-4-INAMIDAOCTANOL



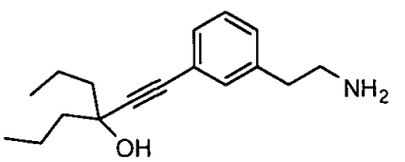
[00882] 5-(3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)-*N*-metilpent-4-inamida se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **138**.

[00883] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira de **24** con 1-etinil-ciclobutanol produjo *tert*-butilo 3-hidroxi-3-(3-(2-(1-hidroxiciclobutil) etinil) fenil) propilcarbamato en forma de aceite amarillo. Rendimiento (1.5 g, 70%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □7.45 (s, 1H), 7.27-7.34 (m, 3H), 4.85 (bs, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 2H), 3.14-3.16 (m, 1H), 2.50-2.52 (m, 2H), 2.30-2.49 (m, 3H), 1.80-1.90 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

[00884] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 3-hidroxi-3-(3-(2-(1-hidroxi ciclobutil)etinil) fenil)propilo carbamato dio el Ejemplo **140** clorhidrato como un semisólido amarillo pálido. Rendimiento (0.161 g, 30 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.28-7.36 (m, 4H), 4.64-4.67 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 2H), 2.30-2.39 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 2H), 1.70-1.90 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145.8, 129.7, 128.5, 128.4, 125.6, 122.3, 94.6, 81.6, 69.1, 66.2, 40.1, 36.5, 36.2, 12.8. ESI MS *m/z* 246 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 141

PREPARACIÓN DE 4-((3-(2-AMINOETIL) FENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL



[00885] 4-((3-(2-Aminoetil) fenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **18**.

[00886] **Etapa 1.** Condensación de 3-bromofenetilamina con trifluoroacetato de etilo dio *N*-(3-bromofenetil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (3.30 g, cuant.). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 6.32 (br s,

262

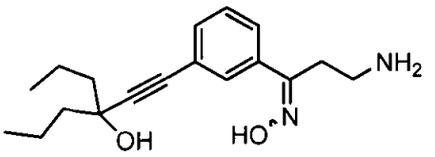
1H), 3.61 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

[00887] **Etapa 2.** *N*-(3-Bromofenetil)-2,2,2-trifluoroacetamida se sometió a acoplamiento con alquinol **20** siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo **18** excepto que la reacción fue conducida durante 17 h para dar 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil)fenetil)-acetamida en forma de un aceite pardo después de la purificación por cromatografía instantánea (10% a 50 % EtOAc en hexanos en gradiente). Rendimiento (0.975 g, 66%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 1H), 6.27 (br.s, 1H), 3.61 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.66-1.74 (m, 4H), 1.52-1.64 (m, 4H), 0.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

[00888] **Etapa 3.** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil)fenetil)acetamida se hizo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo **1** excepto que la reacción se agitó a 40 °C durante 18 . La purificación por cromatografía instantánea (75% a 100% de 20% 7N NH_3/MeOH en EtOAc – hexanos en gradiente) dio el Ejemplo **141** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0.385 g, 54%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21-7.26 (m, 1H), 7.14-7.29 (m, 3H), 5.12 (s, 1H), 2.72 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.40-1.60 (m, 8H), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 141.7, 132.2, 129.4, 129.2, 123.2, 94.6, 83.4, 70.3, 44.9, 44.2, 40.1, 18.0, 15.0; ESI MS *m/z* 260.4 $[M + H]^+$; RP-HPLC 100.0 % (AUC, 220 nm).

EJEMPLO 142

PREPARACIÓN DE 3-AMINO-1-(3-(3-HIDROXI-3-PROPILHEX-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-ONA OXIMA



[00889] 3-Amino-1-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propan-1-ona oxima se preparó siguiendo los métodos usados en el Ejemplo **18** y **11**.

[00890] **Etapa 1.** *N*-(3-(3-Bromofenil)-3-oxopropil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**63**) se sometió a acoplamiento con alquinol **20** siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo **18** excepto que la reacción fue conducida a 80 °C durante 3 h para dar 3-amino-1-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propan-1-ona en forma de un aceite de color ámbar oscuro después de la purificación por cromatografía instantánea (20% EtOAc en hexanos). Rendimiento (28.1 g, 99.6%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br. t, 1H), 7.84-7.92 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.51 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.30 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.40-1.63 (m, 8H), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

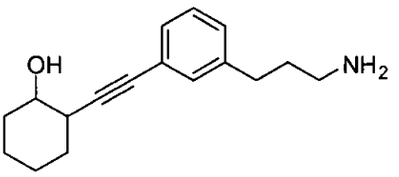
[00891] **Etapa 2.** A una solución de 3-amino-1-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil)

fenil)propan-1-ona (0.236 g, 0.62 mmol) e hidroxilamina clorhidrato (0.109 g, 1.56 mmol) en EtOH (abs, 10 mL) se agregó diisopropiletilamina (0.3 mL, 1.72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 días. La concentración bajo presión reducida seguido por la cromatografía instantánea del residuo (10% a 100 % EtOAc en hexanos en gradiente) produjo 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)-3-(hidroxiimino)propil)acetamida en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0.225 g, 91%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.5 (s, 1H), 9.50 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 3.34 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.39-1.62 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

[00892] **Etapa 3**. La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)-3-(hidroxiimino)propil)acetamida se hizo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo **1** excepto que la reacción se agitó a 40 °C durante 18 hrs. La purificación por cromatografía instantánea (50% a 100% de 20% 7N NH_3/MeOH en EtOAc – hexanos en gradiente) dio el Ejemplo **142** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0.056 g, 33%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.59-7.62 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 2.74-2.80 (m, 2H), 2.60-2.66 (m, 2H), 1.39-1.63 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) □ 155.4, 137.4, 131.8, 129.5, 129.0, 126.5, 123.5, 95.1, 83.1, 70.3, 44.9, 39.5, 30.8, 18.0, 15.0; ESI MS *m/z* 260.4 $[M + H]^+$; RP-HPLC 100.0 % (AUC, 220 nm).

Ejemplo 143

PREPARACIÓN DE 2-((3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)ETINIL)CICLOHEXANOL



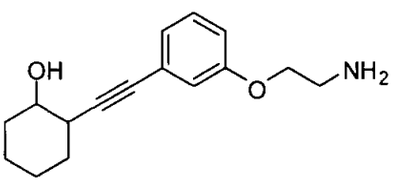
[00893] 2-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)ciclohexanol se preparó siguiendo el método mostrado en el Ejemplo **1**:

[00894] **Etapa 1:** El acoplamiento de Sonogashira del bromuro **3** con 2-etinilciclohexanol seguido por cromatografía instantánea (5 – 50% EtOAc/hexanos en gradiente), dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-((2-hidroxiciclohexil)etinil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1.2 g, 43%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 – 7.28 (m, 3H), 7.06 – 7.30 (m, 3H), 6.33 (brs, 1H), 3.48 – 3.57 (m, 1H), 3.36 (app q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.38 – 2.46 (m, 1H), 2.32 (brs, 1H), 2.02 – 2.10 (m, 2H), 1.91 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.74 – 1.82 (m, 1H), 1.66 – 1.74 (m, 1H), 1.40 – 1.52 (m, 1H), 1.16 – 1.40 (m, 4H).

[00895] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-((2-hidroxiciclohexil)-etinil) fenil)propil)acetamida seguido por cromatografía instantánea (10% (7N NH_3/MeOH)/diclorometano) dio el Ejemplo **143** en forma de un aceite color naranja. Rendimiento (0.606 g, 69%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 – 7.26 (m, 3H), 7.08 – 7.12 (m, 1H), 3.48 – 3.56 (m, 1H), 2.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.38 – 2.46 (m, 1H), 2.01 – 2.10 (m, 2H), 1.64 – 1.82 (m, 7H), 1.40 – 1.52 (m, 1H), 1.16 – 1.40 (m, 3H).

EJEMPLO 144

PREPARACIÓN DE 2-((3-(2-AMINOETOXI) FENIL)ETINIL)CICLOHEXANOL



[00896] 2-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)ciclohexanol se preparó siguiendo el método mostrado en el Ejemplo **18**:

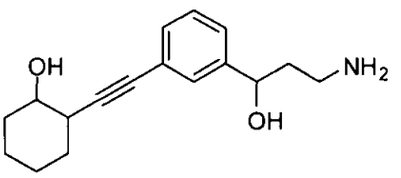
[00897] **Etapa 1:** El acoplamiento de Sonogashira del bromuro **19** con 2-etinilciclohexanol seguido por cromatografía instantánea (5 – 50% EtOAc/hexanos en gradiente), dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-((2-hidroxiciclohexil)etinil) fenoxi)etil)acetamida

en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.88 g, 31%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 – 7.04 (m, 1H), 6.90 – 6.98 (brs, 1H), 6.91 – 6.92 (m, 1H), 6.79 – 6.83 (m, 1H), 4.05 – 4.07 (m, 2H), 3.74 (app q, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.48 – 3.56 (m, 1H), 2.35 – 2.46 (m, 2H), 2.00 – 2.08 (m, 1H), 1.64 – 1.80 (m, 2H), 1.40 – 1.52 (m, 1H), 1.14 – 1.40 (m, 4H).

[00898] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-((2-hidroxiciclohexil)-etinil) fenoxi)etil)acetamida seguido por la purificación por cromatografía instantánea (10% (7N NH_3/MeOH)/diclorometano) dio el Ejemplo **144** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.29 g, 45%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 – 7.03 (m, 1H), 6.93 – 6.95 (m, 1H), 6.83 – 6.86 (m, 1H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.49 – 3.57 (m, 1H), 3.08 (brs, 2H), 2.38 – 2.46 (m, 1H), 2.01 – 2.10 (m, 2H), 1.55 – 2.00 (brs, 1H), 1.74 – 1.82 (m, 2H), 1.65 – 1.74 (m, 2H), 1.40 – 1.52 (m, 1H), 1.16 – 1.40 (m, 3H).

EJEMPLO 145

PREPARACIÓN DE 2-((3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL) FENIL)ETINIL)CICLOHEXANOL



[00899] 2-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)ciclohexanol se preparó siguiendo el método mostrado en el Ejemplo **19**:

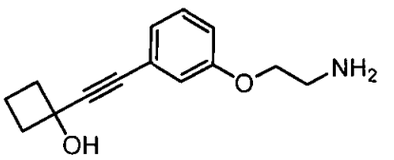
[00900] **Etapa 1:** El acoplamiento de Sonogashira del bromuro **25** con 2-etinilciclohexanol seguido por cromatografía instantánea (5 – 50% EtOAc/hexanos en gradiente), dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-((2-hidroxiciclohexil)etinil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1.9 g, 63%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.41 (m, 1H), 7.23 – 7.36 (m, 4H), 4.84 (q, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.62 – 3.72 (m, 1H), 3.50 – 3.57 (m, 1H), 3.34 – 3.44 (m, 1H), 2.38 – 2.46 (m 1H), 2.18 (brs, 2H), 1.90 – 2.10 (m, 4H), 1.66 – 1.84 (m, 2H), 1.40 – 1.53 (m, 1H), 1.16 – 1.40 (m, 3H).

[00901] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-((2-hidroxiciclohexil)etinil) fenil)propil)acetamida seguido por cromatografía instantánea (10% (7N NH_3/MeOH)/diclorometano) dio el Ejemplo **145** en forma de un sólido vidrioso amarillo claro. Rendimiento (0.402 g, 29%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.46 (m, 1H), 7.21 – 7.31 (m, 3H), 4.92 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 3.47 – 3.56 (m, 1H), 3.05 – 3.12 (m, 1H), 3.01 (brs, 4H), 2.90 – 2.99 (m, 1H), 2.37 – 2.44 (m, 1H),

2.00 – 2.09 (m, 2H), 1.81 – 1.90 (m, 1H), 1.64 – 1.81 (m, 3H), 1.40 – 1.52 (m, 1H), 1.14 – 1.40 (m, 3H).

EJEMPLO 146

PREPARACIÓN DE 1-(2-(3-(2-AMINOETOXI) FENIL)ETINIL)CICLOBUTANOL



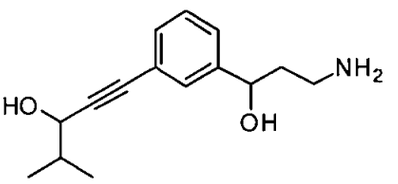
[00902] 1-(2-(3-(2-Aminoetoxi) fenil)etinil)ciclobutanol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **18**.

[00903] **Etapa 7:** La reacción de Sonogashira del bromuro **19** con 1-etinil-ciclobutanol dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-(2-(1-hidroxiciclobutil)etinil) fenoxi) etil)acetamida en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.85 g, 39%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27-7.30 (m, 1H), 6.92-7.03 (m, 3H), 4.09-4.13 (m, 4H), 3.54-3.58 (m, 2H), 2.33-2.37 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 2H).

[00904] **Etapa 8:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-(2-(1-hidroxiciclobutil) etinil) fenoxi)etil)acetamida dio el Ejemplo **146** en forma de aceite pardo. Rendimiento (0.09 g, 31%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25-7.29 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93-6.96 (m, 2H), 3.95 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.33-2.35 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 2H), 1.71-1.78 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158.5, 129.8, 123.7, 123.6, 116.7, 115.4, 94.6, 81.5, 69.5, 66.6, 38.6, 12.8. ESI MS *m/z* 232 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 147

PREPARACIÓN DE 1-(3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL) FENIL)-4-METILPENT-1-IN-3-OL



[00905] 1-(3-(3-Amino-1-hidroxipropil) fenil)-4-metilpent-1-in-3-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **138**.

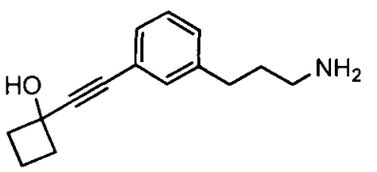
[00906] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira de **24 con** 4-metil-pent-1-in-3-ol produjo *tert*-butilo 3-hidroxi-3-(3-(3-hidroxi-4-metilpent-1-inil) fenil)propilcarbamato en forma de aceite pardo oscuro. Rendimiento (1.73 g, 81%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.44 (s, 1H), 7.28-7.34 (m, 3H), 4.86 (bs, 1H), 4.72 (bs, 1H), 4.39 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.46-

3.51 (m, 2H), 3.11-3.19 (m, 1H), 1.78 – 2.04 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.02 (d, *J* =7.2 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[00907] **Etapa 2: La desprotección** de *tert*-butilo 3-hidroxi-3-(3-(3-hidroxi-4-metilpent-1-inil) fenil)propilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo **138** excepto que EtOAc se usó como solvente dio el Ejemplo **147** clorhidrato como un semisólido amarillo pálido. Rendimiento (0.31 g, 56 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.80-7.98 (bs, 2H), 7.30-7.37 (m, 4H), 5.44 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.68 (bs, 1H), 4.13 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 1.80-1.83 (m, 3H), 0.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.3, 130.2, 129.0, 128.9, 126.1, 122.8, 91.5, 84.2, 69.5, 66.7, 36.9, 36.7, 34.8, 18.8, 18.2 . ESI MS *m/z* 248 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 148

PREPARACIÓN DE 1-(2-(3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)ETINIL)CICLOBUTANOL



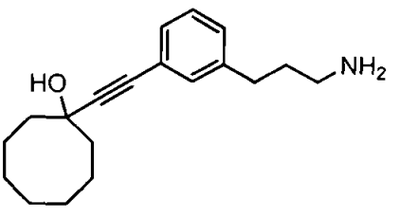
[00908] 1-(2-(3-(3-Aminopropil) fenil)etinil)ciclobutanol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **127**:

[00909] **Etapa 1:** El acoplamiento de Sonogashira del bromuro **87** con 1-etinil-ciclobutanol dio *tert*-butilo 3-(3-(2-(1-hidroxiciclobutil) etinil) fenil)propilcarbamato en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.32 g, 61%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.11-7.30 (m, 4H), 4.52 (bs, 1H), 3.10-3.16 (m, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.42-2.56 (m, 2H), 2.22-2.40 (m, 2H), 1.78-1.91 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[00910] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butilo 3-(3-(2-(1-hidroxiciclobutil) etinil) fenil)propilcarbamato con HCl/dioxano en THF produjo un aceite amarillo después de manipulación. El producto crudo se disolvió en una pequeña cantidad de NH_3 (2 M) metanólico y se aplicó sobre una columna de sílica. La purificación por cromatografía instantánea (0-(9.5-0.5) MeOH-NH_3)-DCM en gradiente) dio el Ejemplo **148** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.09 g, 43%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □7.21-7.33 (m, 4H), 2.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33-2.40 (m, 2H), 2.18-2.26 (m, 2H), 1.72-1.86 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): 141.5, 131.1, 128.9, 128.7, 128.5, 122.6, 94.6, 81.6, 66.6, 38.6, 38.3, 31.5, 28.9, 12.8. ESI MS *m/z* 230 $[M+1]^+$.

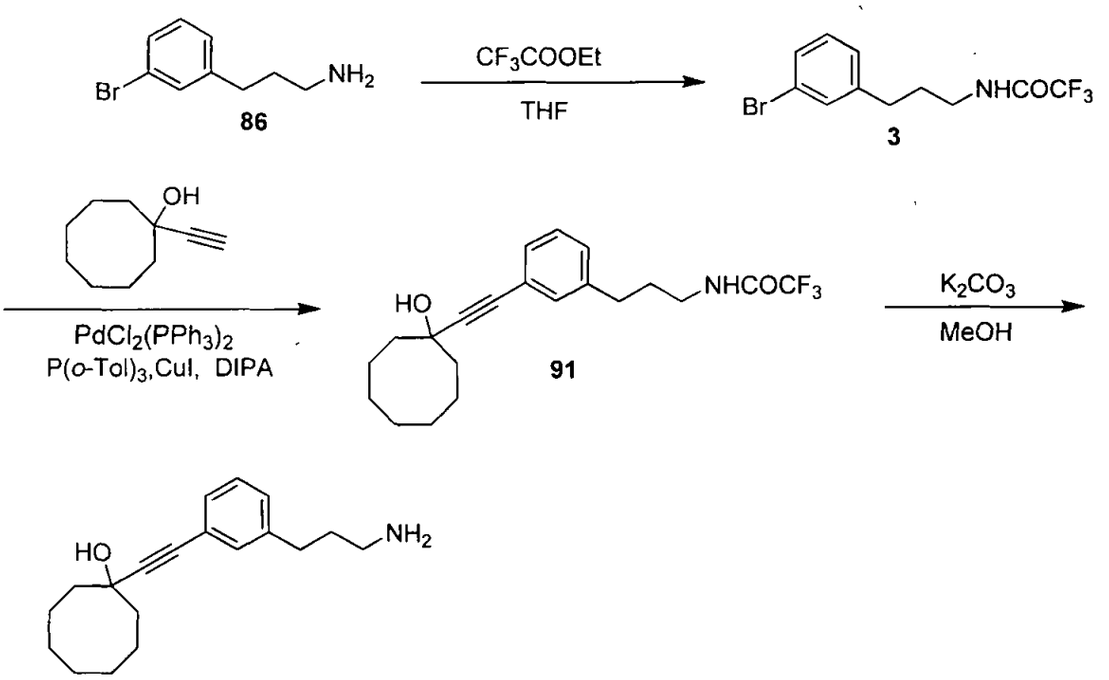
EJEMPLO 149

PREPARACIÓN DE 1-(2-(3-(3-AMINOPROPIL) FENIL)ETINIL)CICLOOCTANOL



1-(2-(3-(3-Aminopropil) fenil)etinil)ciclooctanol se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 23:

ESQUEMA 23



[00911] **Etapa 1:** A una solución de amina **86** (0.68 g, 2.9 mmol) en THF (5 mL) se agregó trifluoroacetato de etilo (0.9 mL, 6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte durante la noche. Por eliminación del solvente bajo presión reducida, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera, con secado sobre Na2SO4 anhidro y se efectuó concentración bajo presión reducida para dar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía instantánea (0-10 % acetato de etilo: gradiente de hexano) dio **3** en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.61 g, 62 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ 7.33-7.37 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 6.24 (bs, 1H), 3.37-3.42 (m, 2H), 2.66 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H).

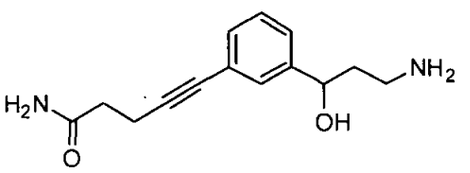
269

[00912] **Etapa 2:** El acoplamiento de Sonogashira del bromuro **3** con 1-etinil-ciclooctanol dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(2-(1-hidroxiciclooctil)etinil) fenil)propil)acetamida. Rendimiento (0.344 g, 47%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$□ 7.22-7.29 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 6.23 (bs, 1H), 3.36-3.42 (m, 2H), 1.48-2.07 (m, 18H).

[00913] **Etapa 3:** A una solución del alquino **91** (0.34 g, 0.8 mmol) en metanol (5.0 mL) se agregó K_2CO_3 (0.25 g, 1.7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida y el residuo se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua, con secado sobre Na2SO4 anhidro y se efectuó concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (0-10% (9.5-0.5 MeOH-NH_3)-DCM en gradiente) produjo el Ejemplo **149** en forma de aceite amarillo. Rendimiento (0.12 g, 47%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)□ 7.24-7.28 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 3H), 2.56-2.62 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 4H), 1.54-1.70 (m, 9H), 1.42-1.50 (m, 3H)^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): 142.9, 131.5, 129.1, 129.0, 128.8, 123.1, 100.0, 96.0, 82.2, 70.2, 38.2, 33.6, 32.4, 28.0, 24.5, 22.2. ESI MS *m/z* 286 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 150

PREPARACIÓN DE 5-(3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL) FENIL)-PENT-4-INAMIDA



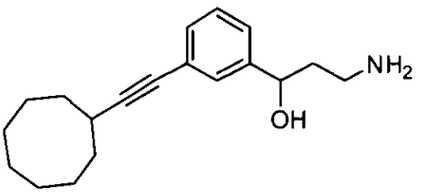
[00914] 5-(3-(3-Amino-1-hidroxipropil) fenil)-pent-4-inamida se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **138**.

[00915] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira de **24 con** ácido pemt-4-inóico amida produjo *tert*-butilo 3-hidroxi-3-(3-(5-amino-5-oxopent-1-inil) fenil)propilcarbamato en forma de aceite amarillo que fue usado directamente en la siguiente reacción. Rendimiento (580 mg, 78%).

[00916] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butil 3-hidroxi-3-(3-(5-amino-5-oxopent-1-inil) fenil)propilcarbamato dio el Ejemplo **150** clorhidrato en forma de semisólido amarillo. Rendimiento (110 mg, 51 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.22-7.29 (m, 4H), 4.63-4.66 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 2H), 2.59 (t, *J* =7.2 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.75-1.84 (m, 2H), ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 172.9, 146.2, 130.2, 128.9, 100.0, 125.7, 123.4, 90.3, 81.0, 69.8, 37.5, 36.9, 34.6, 15.5, ESI MS *m/z* 247 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 151

PREPARACIÓN DE 3-AMINO-1-(3-(2-CICLOOCTILETINIL) FENIL)PROPAN-1-OL



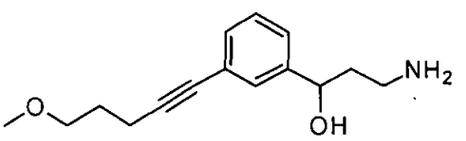
[00917] 3-Amino-1-(3-(2-ciclooctiletinil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **138**.

[00918] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira de **24 con** etinil ciclooctano produjo *tert*-butilo 3-(3-(2-ciclooctiletinil) fenil)-3-hidroxipropilcarbamato en forma de aceite amarillo. Rendimiento (470 mg, 91%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.39 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 4.86 (bs, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.23 (bs, 1H), 3.11-3.19 (m, 1H), 2.76-2.79 (m, 2H), 1.92-1.96 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 6H), 1.53-1.60 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (m, 2H).

[00919] **Etapa 5:** La desprotección de *tert*-butilo 3-(3-(2-ciclooctiletinil) fenil)-3-hidroxipropilcarbamato dio el Ejemplo **151** clorhidrato en forma de semisólido amarillo. Rendimiento (86 mg, 34%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.77-7.94 (bs, 3H), 7.23-7.33 (m, 4H), 5.60 (bs, 1H), 4.65-4.69 (m, 1H), 2.80-2.84 (m, 3H), 1.77-1.89 (m, 8H), 1.12-1.24 (m, 8H), ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.1, 130.2, 128.9, 125.6, 123.6, 95.6, 81.0, 69.6, 37.0, 36.7, 31.5, 30.4, 27.4, 25.3, 24.4, ESI MS *m/z* 286 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 152

PREPARACIÓN DE 3-AMINO-1-(3-(5-METOXIPENT-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-OL



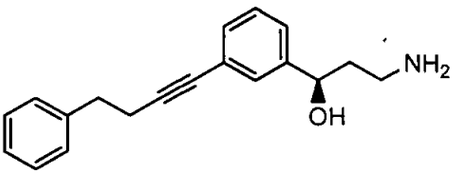
[00920] 3-Amino-1-(3-(5-metoxipent-1-inil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **138**.

[00921] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira de **24 con** 5-metoxi-pent-1-ino dio *tert*-butil-3-(3-(5-metoxipent-1-inil) fenil)propilcarbamato en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (280 mg, 27%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.40 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 4.86 (bs, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.52 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.37(s, 3H), 3.13-3.18 (m, 1H), 2.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.82-1.89 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

[00922] **Etapa 2:** La desprotección de *tert*-butil -3-(3-(5-metoxipent-1-inil) fenil) propilcarbamato dio el Ejemplo **152** clorhidrato como un semisólido amarillo pálido. Rendimiento (151 mg, 68 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.67 (bs, 2H), 7.26-7.35 (m, 4H), 5.60 (bs, 1H), 4.65-4.69 (m, 1H), 3.44 (t, J = 6.4, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.80-2.85 (m, 2H), 2.46 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.72-1.87 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.1, 130.2, 128.9, 125.7, 123.4, 90.4, 81.2, 70.9, 69.7, 58.4, 36.9, 36.7, 28.7, 15.9 .MS: 248 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 153

PREPARACIÓN DE (*R*)-3-AMINO-1-(3-(4-FENILBUT-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-OL



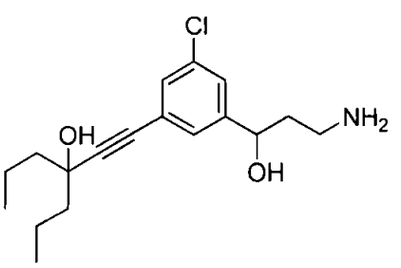
(*R*)-3-Amino-1-(3-(4-fenilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método descrito en el Esquema 16 for la estereoquímica absoluta determinación del Ejemplo **100**.

Etapa 1. El acoplamiento de Sonogashira entre bromuro de arilo (**64**) y 4-fenilbutino siguiendo el método usado en el Ejemplo **1** excepto que la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 4 h, y luego a 60 °C durante 17 h, produjo crudo (*R*)-2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(4-fenilbut-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de un aceite amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento (0.49 g, 77 %).

Etapa 2. La desprotección de (*R*)-2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(4-fenilbut-1-inil) fenil)propil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo **100** (Determinación de la estereoquímica absoluta) dio el Ejemplo **153** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0.195 g, 60%); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.31-7.33 (m, 1H), 7.15-7.29 (m, 8H), 4.67 (dd, J = 8.0, 5.3Hz, 1H), 2.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.64-2.74 (m, 4H), 1.72-1.85 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 145.6, 140.9, 130.1, 128.8, 128.7, 128.4, 128.2, 126.1, 125.1, 124.1, 89.0, 81.1, 72.0, 71.9, 41.5, 38.4, 35.0, 21.2; RP-HPLC, 96.4% (AUC); LCMS m/z = 280.2.

EJEMPLO 154

PREPARACIÓN DE 4-((3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL)-5-CLOROFENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL



272

[00923] 4-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil)-5-clorofenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplos **107, 10 y 1**.

[00924] **Etapa 1:** Alquilación de 5-bromo-3-clorobenzaldehído con acetonitrilo dio 3-(5-bromo-3-clorofenil)-3-hidroxipropanonitrilo en forma de un aceite claro. Rendimiento (3.21 g, 54%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (t, J =2.0 Hz, 1H), 7.58-7.57 (m, 1H), 7.49-4.48 (m, 1H), 6.18 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 2.93 (ABd, J = 16.8, 5.2 Hz, 1H), 2.86 (ABd, J = 17.2, 6.8 Hz, 1H).

[00925] **Etapa 2:** Reducción de 3-(5-bromo-3-clorofenil)-3-hidroxipropanonitrilo con BH_3-THF seguido por protección de la amina dio *N*-(3-(5-bromo-3-clorofenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un aceite claro. Rendimiento (3.15 g, 71%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (bs, 1H), 7.55 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49-7.48 (m, 1H), 7.394-7.387 (m, 1H), 5.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.30-3.15 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 2H).

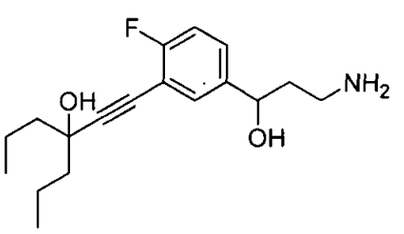
[00926] **Etapa 3:** *N*-(3-(5-bromo-3-clorofenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida se sometió a acoplamiento con alquinol **20** siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo **10** para dar *N*-(3-(3-cloro-5-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (1.02 g, 66%):

[00927] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (bs, 1H), 7.35 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 4.8, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.30-3.14 (m, 2H), 1.85-1.69 (m, 2H), 1.62-1.39 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

[00928] **Etapa 4**: *N*-(3-(3-cloro-5-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida se desprotegió siguiendo el procedimiento en el Ejemplo **1** para dar el Ejemplo **154** en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.68 g, 87%):^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 5.17 (bs, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 2H), 1.62-1.40 (m, 10H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

EJEMPLO 155

PREPARACIÓN DE 4-((5-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL)-2-FLUOROFENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL



[00929] 4-((5-(3-Amino-1-hidroxipropil)-2-fluorofenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **154**.

[00930] **Etapa 1:** Alquilación de 3-bromo-4-fluorobenzaldehído con acetonitrilo dio 3-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-hidroxipropanonitrilo en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (4.2 g, 70%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J =8.4, 5.2, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.08 (bs, 1H), 4.90 (s, 1H), 2.90 (ABd, J = 16.8, 5.2 Hz, 1H), 2.83 (ABd, J = 16.8, 6.4 Hz, 1H).

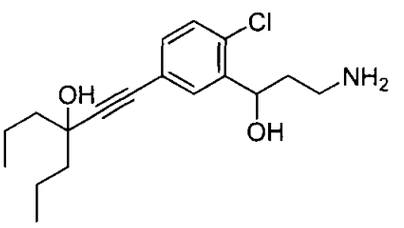
[00931] **Etapa 2:** Reducción de 3-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-hidroxipropanonitrilo con BH_3-THF seguido por protección de la amina dio *N*-(3-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un aceite claro. Rendimiento (4.3 g, 73%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (bs, 1H), 7.62 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.30 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H).

[00932] **Etapa 3:** *N*-(3-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida se sometió a acoplamiento con alquinol **20** para dar 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(4-fluoro-3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)-3-hidroxipropil)acetamida en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (1.37 g, 78%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.18 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.58-4.54 (m, 1H), 3.28-3.16 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.63-1.41 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

[00933] **Etapa 4**: 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(4-fluoro-3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)-3-hidroxipropil)acetamida se desprotegió para dar el Ejemplo **155**)en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.85 g, 82%):^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.16 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.19 (bs, 1H), 4.64 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.64-2.52 (m, 2H), 1.63-1.42 (m, 10H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

EJEMPLO 156

PREPARACIÓN DE 4-((3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL)-4-CLOROFENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL



[00934] 4-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil)-4-clorofenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **154**.

[00935] **Etapa 1:** Alquilación de 5-bromo-2-clorobenzaldehído con acetonitrilo dio 3-(5-bromo-2-clorofenil)-3-hidroxipropanonitrilo en forma de un líquido amarillo pálido. Rendimiento (4.42 g, 75%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H),

294

7.53 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.13-5.09 (m, 1H), 2.96 (ABd, J =16.8, 4.8 Hz, 1H), 2.83 (ABd, J = 17.0, 6.0 Hz, 1H).

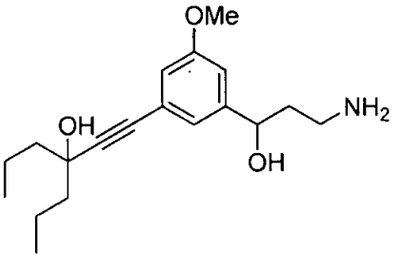
[00936] **Etapa 2:** Reducción de 3-(5-bromo-2-clorofenil)-3-hidroxipropanonitrilo con BH_3-THF seguido por protección de la amina dio *N*-(3-(5-bromo-2-clorofenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un aceite color naranja. Rendimiento (2.6 g, 43%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (bs, 1H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.33-3.29 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H).

[00937] **Etapa 3:** *N*-(3-(5-bromo-2-clorofenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida se sometió a acoplamiento con alquinol **20** para dar *N*-(3-(2-cloro-5-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (1.03 g, 68%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0, 1H), 5.57 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.66-1.39 (m, 9H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

[00938] **Etapa 4**: *N*-(3-(2-cloro-5-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida se desprotegió para dar el Ejemplo **156** en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.77 g, 98%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 5.17 (bs, 1H), 4.93 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 2.72-2.63 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.59-1.39 (m, 9H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

EJEMPLO 157

PREPARACIÓN DE 4-((3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL)-5-METOXIFENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL

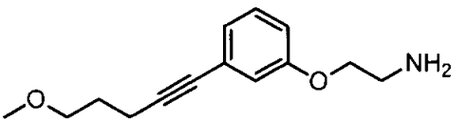


[00939] 4-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil)-5-metoxifenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **107**.

[00940] **Etapa 1:** Alquilación de 3-bromo-5-metoxibenzaldehído con acetonitrilo dio 3-(3-bromo-5-metoxifenil)-3-hidroxipropanonitrilo en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (4.1 g, 70%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16-7.15 (m, 1H), 7.04-7.03 (m, 1H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.87-4.83 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.89 (ABd, J = 16.4, 5.2 Hz, 1H), 2.81 (ABd, J = 16.8, 6.8 Hz, 1H).h

EJEMPLO 158

PREPARACIÓN DE 2-(3-(5-METOXIPENT-1-INIL) FENOXI)ETANAMINA



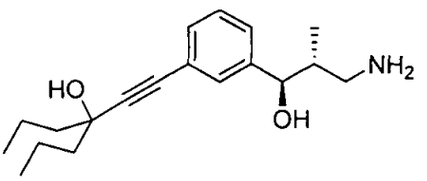
[00941] 2-(3-(5-Metoxipent-1-inil) fenoxi)etanamina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **18**.

[00942] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira del bromuro **19** con 5-metoxi-pent-1-ino dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-(5-metoxipent-1-inil) fenoxi)etil)acetamida en forma de un aceite pardo. Rendimiento (1.2 g, 57%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.19-7.23 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.76-3.80 (m, 2H), 3.52 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H).

[00943] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-(5-metoxipent-1-inil) fenoxi)etil)acetamida dio el Ejemplo **158** en forma de aceite pardo. Rendimiento (0.125 g, 31%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22-7.26 (m, 1H), 6.91-6.96 (m, 3H), 3.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.89 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.72-1.79 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158.4, 129.7, 124.2, 123.4, 116.8, 114.9, 89.9, 80.6, 70.4, 69.4, 57.9, 40.5, 28.2, 15.5. ESI MS *m/z* 234 $[M+1]^+$.

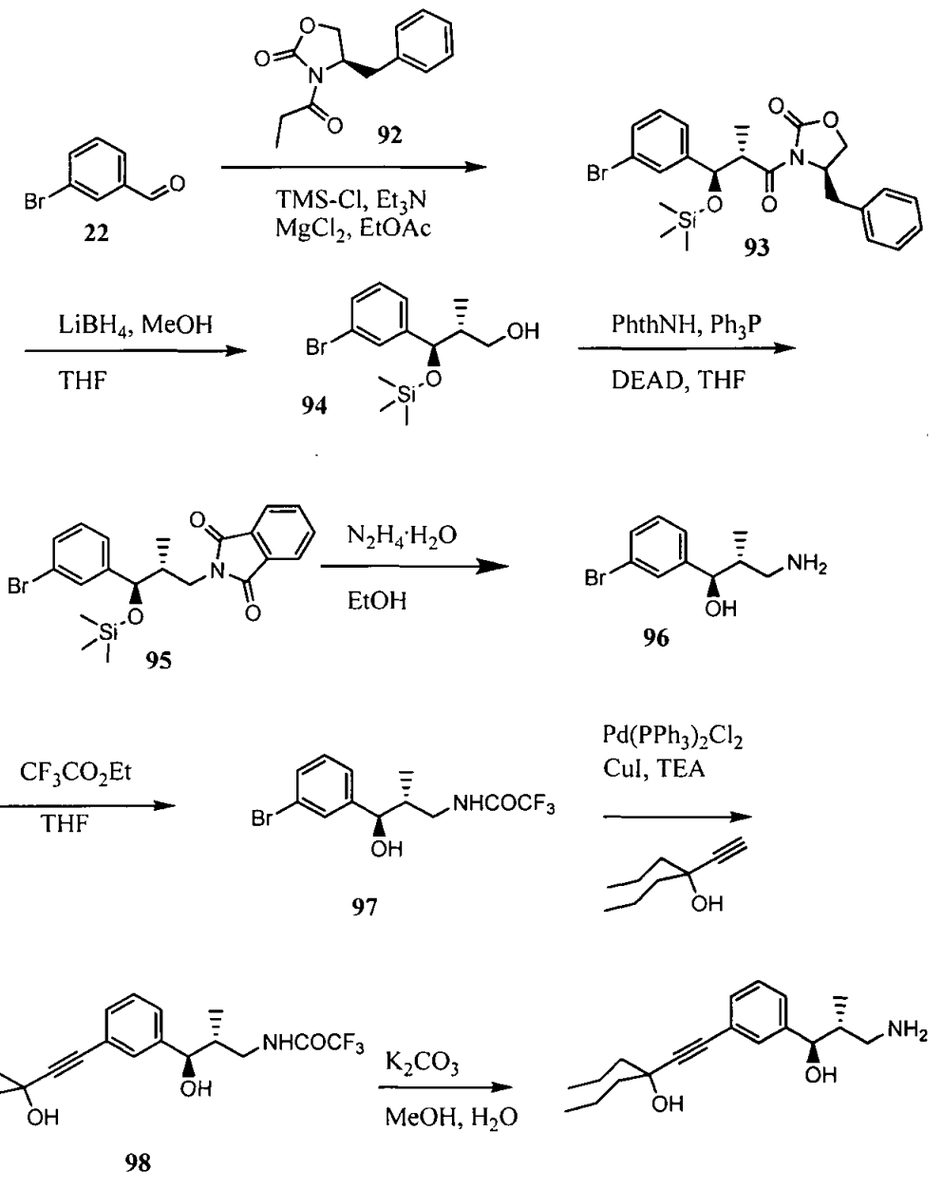
EJEMPLO 159

PREPARACIÓN DE 4-((3-((1*R*,2*R*)-3-AMINO-1-HIDROXI-2-METILPROPIL)-FENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL



[00944] 4-((3-((1*R*,2*R*)-3-Amino-1-hidroxi-2-metilpropil) fenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 24.

ESQUEMA 24



[00945] **Etapa 1.** A una mezcla de 3-bromobenzaldehído (**22**) (4.16 g, 22.5 mmol), (*R*)-4-bencil-3-propioniloxazolidin-2-ona (**92**) (5.111 g, 21.9 mmol) y $MgCl_2$ anhidro (0.21 g, 2.23 mmol) en acetato de etilo (40 mL) se agregó Et_3N (6.3 mL, 45.2 mmol) y clorotrimetilsilano (4.3 mL, 34.0 mmol) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó durante 22 hrs a temperatura ambiente, luego se efectuó filtración a través de una capa de sílica gel, lavando con EtOAc. El filtrado se efectuó concentración bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (2 to 2EtOAc al 5%/gradiente de hexano) para dar oxazolidinona **93** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (9.79 g, 91%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 1.2, 2.0, 7.8 Hz, 1H), 7.40 (dt, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.23-7.35 (m, 6H), 4.94 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.67-4.75 (m, 1H), 4.30 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 2.9, 8.8 Hz, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 3.02 (dd, *J* = 3.1, 13.5 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 7.4, 13.5 Hz, 1H), 0.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), -0.09 (s, 9H).

277

[00946] **Etapa 2.** A una solución enfriada con hielo de $LiBH_4$ (2M en THF, 65 mL, 130 mmol) se agregó MeOH (2.6 mL, 64.2 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 mins. Se agregó una solución de oxazolidinona **93** (9.59 g, 19.6 mmol) en THF anhidro (170 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 hrs y luego a temperatura ambiente por 1.5 hrs. Una solución acuosa de NH_4Cl (25%, 75 mL) se agregó lentamente a una mezcla de reacción por durante 1 hr seguido por Adición de EtOAc y la agitación se continuó a temperatura ambiente hasta que la mezcla se hizo clara. Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera saturada, se secó con $MgSO_4$anhidro, se efectuó filtración y se efectuó concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (5 a 30% EtOAc/gradiente de hexano) para dar alcohol **94** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (2.97 g, 48%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38-7.43 (m, 2H), 7.24-7.27 (m. 2H), 4.58 (d, *J* = 6.85 Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.22-3.29 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 1H), 0.61 (d, *J* = 6.85 Hz, 3H), -0.05 (s, 9H).

[00947] **Etapa 3.** DEAD (1.9 mL, 11.4 mmol) se agregó a una solución de alcohol **94** (2.97 g, 9.36 mmol), ftalimida (1.52 g, 10.3 mmol) y Ph_3P (3.02 g, 11.5 mmol) en THF anhidro (40 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. El solvente se efectuó concentración bajo presión reducida para dar un residuo color naranja que se agitó vigorosamente con 10% EtOAc en hexanos. El óxido de trifenilfosfina precipitó y se retiró por filtración, lavando con EtOAc al 5% en hexanos. El filtrado se efectuó concentración bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (5 a 30% EtOAc/gradiente de hexano) para dar bromuro **95** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (3.97 g, 95%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76-7.80 (m, 4H), 7.47 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 5.7, 13.7 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 8.8, 13.5 Hz, 1H), 2.24-2.32 (m, 1H), 0.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), -0.03 (s, 9H).

[00948] **Etapa 4:** La desprotección de 2-((2R,3R)-3-(3-bromofenil)-2-metil-3-(trimetilsililoxi)propil)isoindolin-1,3-diona (**95**) siguiendo el método usado en el Ejemplo **17** dio (1*R*,2*R*)-3-amino-1-(3-bromofenil)-2-metilpropan-1-ol (**96**) en forma de un aceite incoloro que es usado directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

[00949] **Etapa 5:** Protección de (1*R*,2*R*)-3-amino-1-(3-bromofenil)-2-metilpropan-1-ol (**96**) se llevó a cabo siguiendo el método usado en el Ejemplo **1**. La purificación por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, 5% a 30% de 20% EtOAc/hexanos en gradiente) dio *N*-((2*R*,3*R*)-3-(3-bromofenil)-3-hidroxi-2-metilpropil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**97**) en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (1.38 g, 81%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (m, 1H), 7.49 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dt, *J* = 7.2,

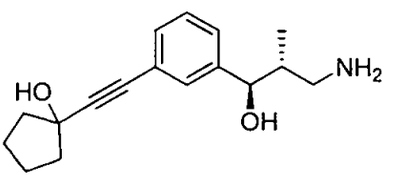
1.6 Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 5.49 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 6.4, 4.8 Hz, 1H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.01-3.08 (m, 1H), 1.92-2.08 (m, 1H), 0.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[00950] **Etapa 6:** El acoplamiento de bromuro **97** y 4-etinilheptan-4-ol se llevó a cabo siguiendo el método usado en el Ejemplo **1** (sílica gel, 40% a 60% de EtOAc/hexanos en gradiente) dio 2,2,2-trifluoro-*N*-((2*R*,3*R*)-3-hidroxi-3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)-2-metilpropil)acetamida (**98**) en forma de un aceite amarillo claro. Rendimiento (0.01 g, 25%): ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.38 (s, 1H), 7.27-7.30 (m, 3H), 4.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 13.6, 4.2 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 13.6, 8.0 Hz, 1H), 2.03-2.12 (m, 1H), 1.52-1.99 (m, 8H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 0.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[00951] **Etapa 7:** La desprotección de **98** se llevó a cabo siguiendo el método usado en el Ejemplo **1** dio el Ejemplo **159** en forma de un aceite amarillo claro. Rendimiento (0.04 g, 45%): ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.37 (s, 1H), 7.28-7.30 (m, 3H), 4.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 12.8, 6.0 Hz, 1H), 1.79-1.88 (m, 1H), 1.54-1.72 (m, 8H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 0.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

EJEMPLO 160

PREPARACIÓN DE 1-((3-((1*R*,2*R*)-3-AMINO-1-HIDROXI-2-METILPROPIL) FENIL)ETINIL)CICLOPENTANOL



[00952] 1-((3-((1*R*,2*R*)-3-Amino-1-hidroxi-2-metilpropil) fenil)etinil)-ciclopentanol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **159**.

[00953] **Etapa 1:** El acoplamiento de bromuro **97** y 1-etinilciclopentanol se llevó a cabo siguiendo el método usado en el Ejemplo **18** excepto usando trietil amina como solvente y no fosfina (sílica gel, 50% a 65% de EtOAc/hexanos en gradiente) dio 2,2,2-trifluoro-*N*-((2*R*,3*R*)-3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclopentil)etinil) fenil)-2-metilpropil)acetamida en forma de un aceite amarillo claro. Rendimiento (0.33 g, 89%): ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.38 (s, 1H), 7.25-7.33 (m, 3H), 4.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 13.2, 4.2 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 13.2, 8.0 Hz, 1H), 1.95-2.10 (m, 5H), 1.73-1.88 (m, 4H), 0.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

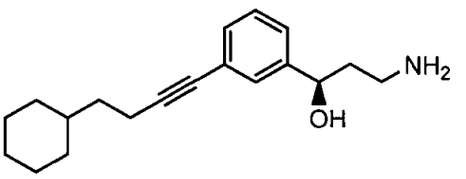
[00954] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-((2*R*,3*R*)-3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclopentil)etinil) fenil)-2-metilpropil)acetamida se llevó a cabo siguiendo el método usado en el Ejemplo **11** para dar el Ejemplo **160** en forma de un sólido amarillo claro. Rendimiento (0.07 g, 41%): ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.87 (s,

279

1H), 7.77-7.80 (m, 3H), 4.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 12.8, 6.0 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 12.8, 6.0 Hz, 1H), 2.22-2.54 (m, 9H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

EJEMPLO 161

PREPARACIÓN DE (*R*)-3-AMINO-1-(3-(4-CICLOHEXILBUT-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-OL



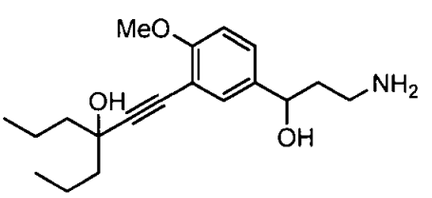
[00955] (*R*)-3-amino-1-(3-(4-ciclohexilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 16.

[00956] **Etapa 1.** El acoplamiento de Sonogashira entre bromuro de arilo **64** y 4-ciclohexanobutino siguiendo el método usado en el Ejemplo **153** produjo (*R*)-*N*-(3-(3-(4-ciclohexilbut-1-inil) fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un aceite parduzco. Rendimiento (0.672 g, 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (br. t, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 1H), 5.35 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.54 (dt, J = 4.9, 7.4 Hz, 1H), 3.15-3.27 (m, 2H), 2.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.53-1.84 (m, 7H), 1.30-1.50 (m, 3H), 1.05-1.30 (m, 3H), 0.78-0.92 (m, 2H).

[00957] **Etapa 2**. La desprotección de (*R*)-*N*-(3-(3-(4-ciclohexilbut-1-inil) fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo **153** dio el Ejemplo **161** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0.377 g, 75%); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.33-7.35 (m, 1H), 7.19-7.28 (m, 3H), 4.68 (dd, J = 5.3, 8.0 Hz, 1H), 2.65-2.77 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.62-1.90 (m, 7H), 1.40-1.51 (m, 3H), 1.13-1.33 (m, 3H), 0.85-0.95 (m, 2H).; ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 145.6, 130.1, 128.8, 128.1, 125.0, 124.3, 89.8, 80.4, 72.0, 41.6, 38.4, 36.9, 36.3, 32.9, 26.6, 26.2, 16.3; RP-HPLC t_R = 7.65 min, 92.0% (AUC); LC-MS m/z = 286.4 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 162

PREPARACIÓN DE 4-((5-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL)-2-METOXI-FENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL



[00958] 4-((5-(3-Amino-1-hidroxipropil)-2-metoxifenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **107**.

[00959] **Etapa 1:** Adición de 3-bromo-4-metoxibenzaldehído a acetonitrilo dio 3-(3-bromo-4-metoxifenil)-3-hidroxipropanonitrilo en forma de un aceite naranja pálido. Rendimiento (10.32 g, 96%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H). 3.81 (s, 3H), 2.86 (ABd, J =16.4, 4.8 Hz, 1H), 2.79 (ABd, J = 16.8, 6.8 Hz, 1H).

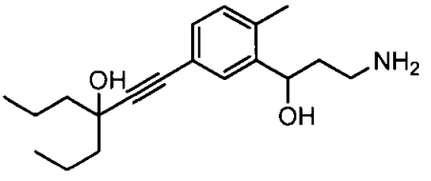
[00960] **Etapa 2:** Reducción de 3-(3-bromo-4-metoxifenil)-3-hidroxipropanonitrilo con BH_3-THF seguido por protección de la amina dio *N*-(3-(3-bromo-4-metoxifenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un aceite color naranja. Rendimiento (5.76 g, 40%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (bs, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.53-4.49 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.24-3.15 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H).

[00961] **Etapa 3:** *N*-(3-(3-bromo-4-metoxifenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida se sometió a acoplamiento con alquinol **20** siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo **10 para dar** 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil)-4-metoxifenil)propil)acetamida en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.92 g, 55%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 6.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.24-3.17 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.61-1.42 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

[00962] **Etapa 4**: 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil)-4-metoxifenil)propil)acetamida se desprotegió siguiendo el procedimiento en el Ejemplo **1** para dar el Ejemplo **162** en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.53 g, 76%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22-7.19 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.06 (bs, 1H), 4.58-4.55 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.63-2.51 (m, 2H), 1.64-1.42 (m, 10H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

EJEMPLO 163

PREPARACIÓN DE 4-((3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL)-4-METILFENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL



[00963] 4-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil)-4-metilfenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **154**.

[00964] **Etapa 1:** Adición de 5-bromo-2-metilbenzaldehído a acetonitrilo dio 3-(5-bromo-2-metilfenil)-3-hidroxipropanonitrilo en forma de un aceite amarillo pálido.

Rendimiento (3.33 g, 86%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 2.88 (ABd, J = 16.8, 4.4 Hz, 1H), 2.77 (ABd, J = 16.8, 6.4 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H).

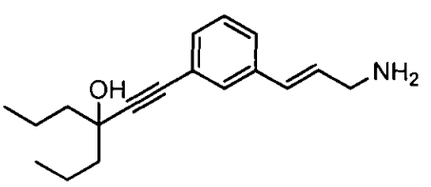
[00965] **Etapa 2:** Reducción de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-3-hidroxipropanonitrilo con BH_3-THF seguido por protección de la amina dio *N*-(3-(3-bromo-2-metilfenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (3.25 g, 69%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (bs, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.73-4.70 (m, 1H), 3.36-3.26 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H).

[00966] **Etapa 3:** *N*-(3-(3-bromo-2-metilfenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida se sometió a acoplamiento con alquinol **20 para dar** 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(5-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil)-2-metilfenil)propil)acetamida en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1.11 g, 62%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.68-1.40 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H)

[00967] **Etapa 4**: 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(5-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil)-2-metilfenil)propil)acetamida se desprotegió para dar el Ejemplo **163** en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.71 g, 85%):^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.09 (bs, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.61-1.41 (m, 10H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

EJEMPLO 164

PREPARACIÓN DE (*E*)-4-((3-(3-AMINOPROP-1-ENIL) FENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL



[00968] (*E*)-4-((3-(3-Aminoprop-1-enil) fenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **1** y **123**.

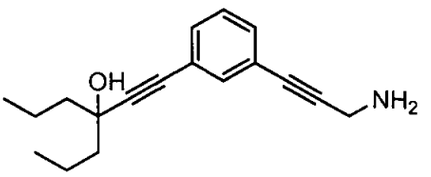
[00969] **Etapa 1:** 4-((3-bromofenil)etinil)heptan-4-ol se sometió a acoplamiento con *N*-alil-2,2,2-trifluoroacetamida siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo **123** para dar (*E*)-2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)allil)acetamida en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.082 g, 10%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23

(dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.29 (dt, *J* = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.95 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.60-1.40 (m, 8H), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

[00970] **Etapa 2**: (*E*)-2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)allil)acetamida se desprotegió siguiendo el procedimiento en el Ejemplo **1** para dar el Ejemplo **164** en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.038 g, 64%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dt, *J* = 7.8 Hz, 1.4, 1H), 6.45 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.36 (dt, *J* = 16.0, 5.2 Hz, 1H), 5.13 (bs, 1H), 3.28 (dd, *J* = 4.0, 1.0 Hz, 2H), 1.62-1.42 (m, 10H), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H).

EJEMPLO 165

PREPARACIÓN DE 4-((3-(3-AMINOPROP-1-INIL) FENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL



[00971] 4-((3-(3-Aminoprop-1-inil) fenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo los métodos usados en el Ejemplos **1** y **10**.

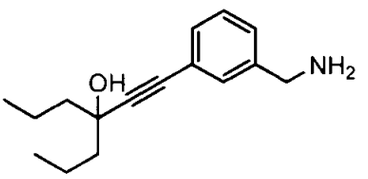
[00972] **Etapa 1:** 1,3-Dibromobenceno se sometió a acoplamiento con alquinol **20** siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo **10 para dar** 4-((3-bromofenil)etinil)heptan-4-ol en forma de un líquido amarillo. Rendimiento (4.2 g, 65%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56-7.52 (m, 2H), 7.36 (dt, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 1.60-1.40 (m, 8H), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

[00973] **Etapa 2:** 4-((3-bromofenil)etinil)heptan-4-ol se sometió a acoplamiento con 2,2,2-trifluoro-*N*-(prop-2-inil)acetamida siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo **10 para dar** 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)prop-2-inil)acetamida en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.083 g, 6%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 4H), 5.16 (bs, 1H), 4.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.61-1.39 (m, 8H), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

[00974] **Etapa 3**: 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) fenil)prop-2-inil)acetamida se desprotegió siguiendo el procedimiento en el Ejemplo **1** para dar el Ejemplo **165** en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.041 g, 75%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34-7.31 (m, 4H), 5.16 (s, 1H), 3.47 (s, 2H), 1.77 (bs, 2H), 1.61-1.41 (m, 8H), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

EJEMPLO 166

PREPARACIÓN DE 4-((3-(AMINOMETIL) FENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL



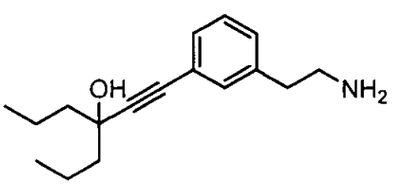
[00975] 4-((3-(Aminometil) fenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo los métodos usados en el Ejemplos **1** y **10**.

[00976] **Etapa 1:** *N*-(3-bromobencil)-2,2,2-trifluoroacetamida se sometió a acoplamiento con alquinol **20** siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo **10** para dar 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil)bencil)acetamida en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.462 g, 38%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.97 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 3H), 5.15 (bs, 1H), 4.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.60-1.41 (m, 8H), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

[00977] **Etapa 2**: 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil)bencil)acetamida se desprotegió siguiendo el procedimiento en el Ejemplo **1** para dar el Ejemplo **166** en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.254 g, 78%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 (s, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H), 5.11 (bs, 1H), 3.66 (s, 2H), 1.97 (bs, 2H), 1.60-1.42 (m, 8H), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H).

EJEMPLO 167

PREPARACIÓN DE 4-((3-(2-AMINOETIL) FENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL



[00978] Ejemplo 167 es una síntesis alternativa de 4-((3-(2-Aminoetil) fenil)etinil)heptan-4-ol que se preparó también en el Ejemplo 141. 4-((3-(2-Aminoetil) fenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo los métodos usados en el Ejemplos **1** y **10**.

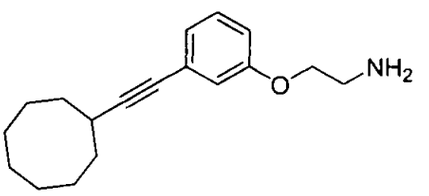
[00979] **Etapa 1:** *N*-(3-bromobencil)-2,2,2-trifluoroacetamida se sometió a acoplamiento con alquinol **20** siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo **10** **para dar** 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil)fenetil)acetamida en forma de

un aceite amarillo. Rendimiento (0.902 g, 65%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 3H), 5.11 (s, 1H), 3.41-3.36 (m, 2H), 2.76 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.61-1.40 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H)

[00980] **Etapa 2**: 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil)fenetil)acetamida se desprotegió siguiendo el procedimiento en el Ejemplo **1** para dar el Ejemplo **167** en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.504 g, 78%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25-7.21 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 3H), 5.12 (bs, 1H), 2.74-2.70 (m, 2H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.60-1.41 (m, 8H), 1.34 (bs, 2H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

EJEMPLO 168

PREPARACIÓN DE 2-(3-(CICLOOCTILETINIL)-FENOXI)ETANAMINA



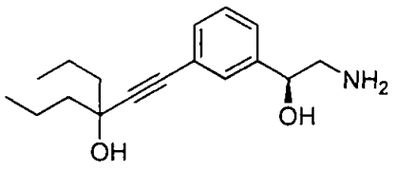
[00981] 2-(3-(Ciclooctiletinil)-fenoxi)etanamina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **18**.

[00982] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira del bromuro **19** con etinilciclooctano dio *N*-(2-(3-(ciclooctiletinil) fenoxi)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.505 g, 50%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21-7.27 (m, 1H), 6.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.88-6.92 (m, 2H), 4.09 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.52-3.57 (m, 2H), 2.79-2.84 (m, 1H), 1.86-1.92 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 4H), 1.47-1.58 (m, 8H).

[00983] **Etapa 2:** La desprotección de *N*-(2-(3-(ciclooctiletinil) fenoxi)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida dio el Ejemplo **168** en forma de aceite pardo. Rendimiento (0.071 g, 48%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24-7.29 (m, 1H), 6.93-6.98 (m, 3H), 4.13 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.77-2.81 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 4H), 1.42-1.56 (m, 8H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157.6, 129.7, 124.4, 124.2, 117.0, 114.8, 95.3, 80.2, 64.3, 38.1, 30.9, 29.8, 26.8, 24.7, 23.8. ESI MS *m/z* 286 $[M+1]^+$.

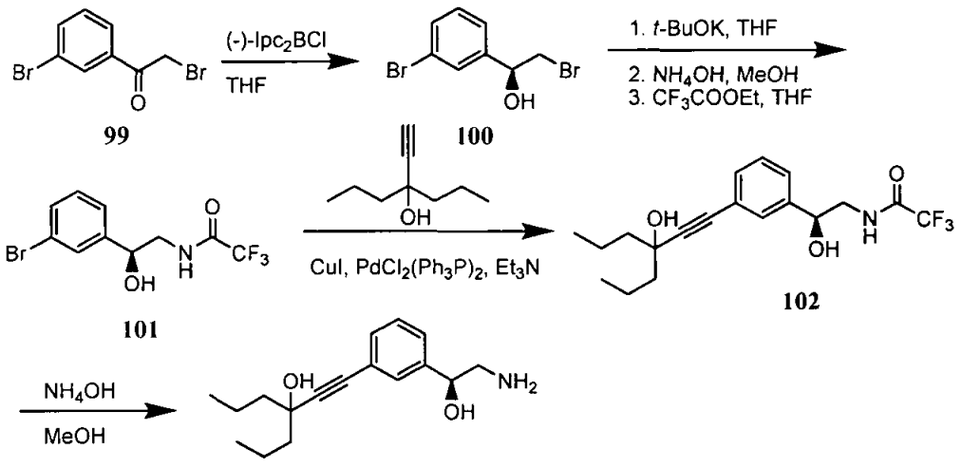
EJEMPLO 169

PREPARACIÓN DE (*S*)-4-((3-(2-AMINO-1-HIDROXIETIL) FENIL)-ETINIL)HEPTAN-4-OL



(*S*)-4-((3-(2-amino-1-hidroxietil) fenil)-etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo el método método mostrado en el Esquema 25.

ESQUEMA 25



[00984] **Etapa 1.** Preparación de (-)-diisopinocanfeilcloroborano solución ((+)-Ipc$_2$B-Cl): (+)-Ipc$_2$BCl en solución se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **100**. La solución resultante era aproximadamente 1.66 M. La cetona **99** se redujo siguiendo el método usado en el Ejemplo **100** para dar hidroxibromuro **100** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0.818 g, 80%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 1.0, 2.0, 7.8 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 4.7, 6.5 Hz, 1H), 3.66 (ABd, *J* = 4.5, 6.5 Hz, 1H), 3.57 (ABd, *J* = 4.5, 6.5 Hz, 1H).

[00985] **Etapa 2**. A una solución de bromuro **100** (0.818 g, 2.92 mmol) en THF anhidro (10 mL) se agregó una solución de tert-butóxido de potasio (1M, 3.5 mL), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 min. se efectuó concentración bajo presión reducida, y el residuo se trató con agua. El producto fue extraído dos veces con EtOAc, las capas orgánicas se unieron, se lavó con salmuera, aq. NH_4Cl en solución, con secado sobre $MgSO_4$ anhidro, se efectuó filtración y el filtrado se efectuó concentración bajo presión reducida para dar el epóxido (0.486 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

[00986] El epóxido se disolvió en 7N NH_3/MeOH en solución (5 mL) y se agregó NH_4OH (25%, 5 mL) acuoso a la mezcla de reacción el cual se agitó a temperatura ambiente por 18 hrs. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida para dar la amina (0.801 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

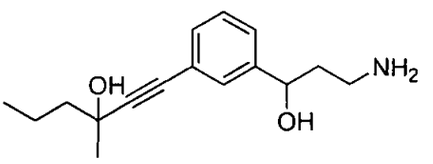
[00987] La amina se disolvió en THF anhidro (5 mL) y trifluoroacetato de etilo (1 mL) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 min, se efectuó concentración bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea para dar trifluoroacetamida **101** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0.608 g, 67% para 3 steps) : ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (br. t, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 5.73 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 6.7, 11.3 Hz, 1H), 3.47-3.52 (m, 2H).

[00988] **Etapa 3**. El acoplamiento de Sonogashira de **101** con 4-etinilheptan-4-ol siguiendo el método dado en el Ejemplo **17** produjo alquinol **102** en forma de un aceite de color bronce. Rendimiento (0.59 g, 82%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (br t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.22-7.32 (m, 4H), 5.65 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 11.7, 6.8 Hz, 1H), 3.25-3. 31 (m, 2H), 1.40-1.62 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

[00989] **Etapa 4**. Una solución del alquinol **102** (0.59 g, 1.59 mmol) en NH_3/MeOH (7N, 10 mL) y NH_4OH acuoso (25%, 10 mL) se agitó a temperatura ambiente por 70 hrs y luego se efectuó concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (0% a 100% de 10% 7N NH_3/MeOH/CH_2Cl_2 en CH_2Cl_2) dio el Ejemplo **169** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0.35 g, 80%); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.41 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 4.58 (dd, J = 4.7, 7.6 Hz, 1H), 2.65-2.81 (m, 2H), 1.51-1.73 9m, 8H), 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 6H); 143.7, 130.3, 128.9, 128.3, 125.8, 123.4, 92.4, 83.7, 74.5, 70.9, 49.0, 44.5, 17.6, 13.6; LC-MS: 276.38 $[M+H]^+$; RP-HPLC tR = 6.21 min, 98% AUC.

EJEMPLO 170

PREPARACIÓN DE 1-(3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL) FENIL)-3-METILHEX-1-IN-3-OL



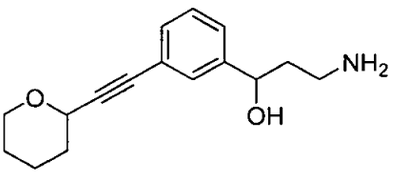
[00990] 1-(3-(3-Amino-1-hidroxipropil) fenil)-3-metilhex-1-in-3-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **132.**

[00991] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira de **25 con** 3-metilhex-1-in-3-ol produjo 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(3-hidroxi-3-metilhex-1-inil) fenil) propil) acetamida en forma de aceite pardo oscuro. Rendimiento (0.611 g, 55%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.41 (s, 1H), 7.24-7.37 (m, 3H), 4.86 (m, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 2.32 (bs, 1H), 1.94-2.01 (m, 3H), 1.71-1.76 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.2, 3H).

[00992] **Etapa 5:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(3-hidroxi-3-metilhex-1-inil) fenil) propil) acetamida dio el Ejemplo **170** en forma de aceite amarillo. Rendimiento (0.269 g, 61%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.61 (bs, 2H), 7.25-7.36 (m, 4H), 5.60 (bs, 1H), 4.66-4.69 (m, 1H), 2.81-2.85 (m, 2H), 1.82-1.86 (m, 2H), 1.59-1.63 (m, 2H), 1.44-1.58 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.2, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.6, 130.0, 128.9, 126.0, 122.9, 95.4, 82.1, 70.2, 67.1, 46.4, 37.6, 30.4, 18.2, 14.7. ESI MS *m/z* 262 $[M+1]^+$.

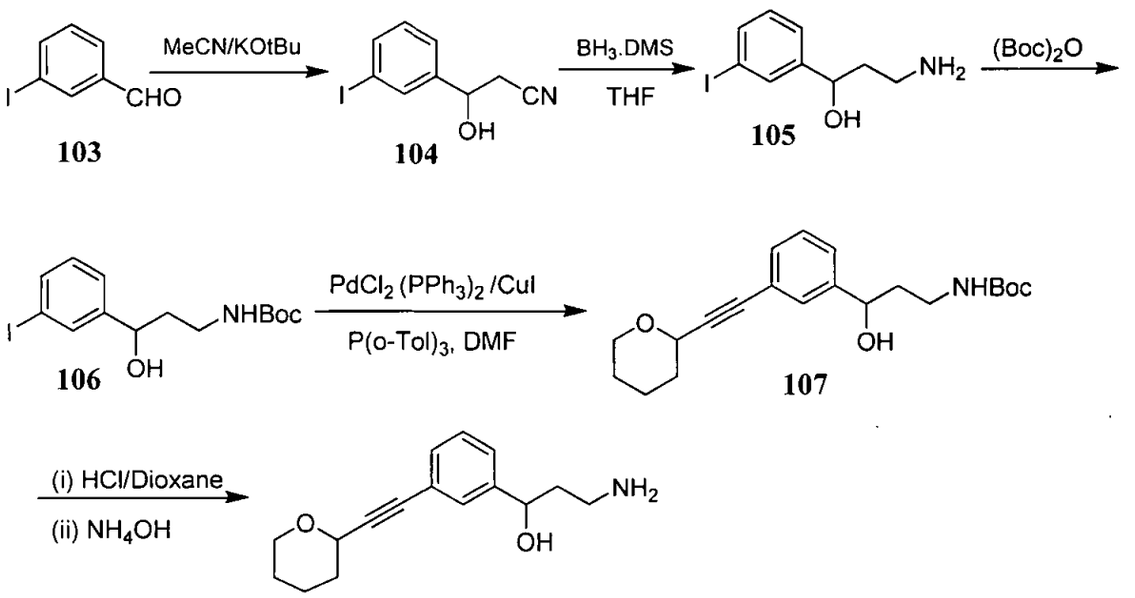
EJEMPLO 171

PREPARACIÓN DE 3-AMINO-1-(3-((TETRAHIDRO-2*H*-PIRAN-2-IL)ETINIL)-FENIL)PROPAN-1-OL



[00993] 3-Amino-1-(3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)etinil)-fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 26.

ESQUEMA 26



[00994] **Etapa 1:** La adición de acetonitrilo a 3-yodobenzaldehído (**103**) produjo 3-hidroxi-3-(3-yodofenil)propanonitrilo (**104**) en forma de aceite amarillo. Rendimiento (2.58 g, 55%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □7.82 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.01 (m, 1H), 2.80 (d, *J* = 6.4, 2H), 2.40 (bs, 1H).

[00995] **Etapa 2:** Reducción con nitrilo de 3-hidroxi-3-(3-yodofenil)propanonitrilo produjo 3-amino-1-(3-yodofenil)propan-1-ol (**105**) en forma de aceite amarillo pálido. Rendimiento (2.63 g, rendimiento cuantitativo). Este compuesto fue utilizado como tal para la siguiente transformación. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □7.76 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0, 1H), 4.92 (dd, *J* = 8.8,2.8 Hz, 1H), 3.09-3.14 (m, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.64-1.73 (m, 1H).

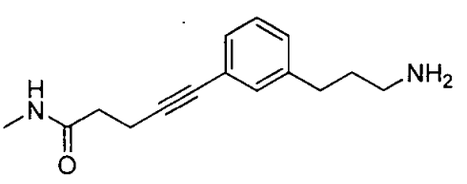
[00996] **Etapa 3:** La proteccion con Boc de amina **105** dio *tert*-butilo 3-hidroxi-3-(3-yodofenil)propilcarbamato (**106**) en forma de aceite amarillo. Rendimiento (1.39 g, 40%). Este compuesto fue utilizado como tal para la siguiente transformación. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □7.73 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.0, 1H), 4.86 (bs, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.45-3.51 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 1H), 1.76-1.83 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

[00997] **Etapa 4:** La reacción de Sonogashira de **106 con** 2-etiniltetrahidro-2*H*-pirano produjo *tert*-butilo 3-hidroxi-3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)etinil) fenil) propilcarbamato (**107**) en forma de aceite pardo oscuro. Rendimiento (1.21 g, 83%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.45 (s, 1H), 7.27-7.35 (m, 3H), 4.87 (bs, 1H), 4.69-4.71 (m, 1H), 4.49-4.51 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 3.50-3.52 (m, 1H), 3.56-3.61 (m, 1H), 3.13-3.18 (m, 1H), 1.91-1.93 (m, 2H), 1.74-1.86 (m, 4H), 1.51 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

[00998] **Etapa 5:** La desprotección de **107** resultó en un semisólido amarillo sal de clorhidrato, que fue basificado y se purificó por cromatografía instantánea (0-10% ((9:1)MeOH-NH_3) : DCM) para obtener Ejemplo **171** en forma de aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.273 g, 85 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.68 (bs, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.31-7.39 (m, 3H), 4.67-4.70 (m, 1H), 4.51-4.54 (m, 1H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 2H), 1.79-1.88 (m, 4H), 1.60-1.64 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.6, 130.2, 129.0, 128.9, 126.5, 122.2, 89.2, 85.2, 69.8, 66.8, 65.9, 37.9, 37.0, 32.3, 25.7, 21.7. ESI MS *m/z* 260 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 172

PREPARACIÓN DE 5-(3-(3-AMINOPROPIL)-FENIL)-*N*-METILPENT-4-INAMIDA



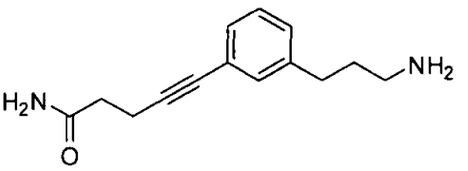
[00999] 5-(3-(3-Aminopropil)-fenil)-*N*-metilpent-4-inamida se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **127**.

[001000] **Etapa 1:** El acoplamiento de Sonogashira del bromuro **87** con *N*-metilpent-4-inamida dio *tert*-butilo 3-(3-(5-(metilamino)-5-oxopent-1-inil) fenil)propilo carbamato. Rendimiento (1.03 g, crudo). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64-7.70 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.68 (bs, 1H), 4.52 (bs, 1H), 3.10-3.18 (m, 2H), 2.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[001001] **Etapa 2:** La desprotección **de** *tert*-butilo 3-(3-(5-(metilamino)-5-oxopent-1-inil) fenil)propilo carbamato con HCl en dioxano (4M) usando THF como solvente, seguido por neutralización con amoniaco concentrado y la cromatografía de columna subsecuente dio el Ejemplo **172** en forma de aceite amarillo. Rendimiento (0.16 g, 75%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □7.22-7.27 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 3H), 2.52-2.63 (m, 9H), 2.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.58-1.66 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): 171.1, 143.0, 131.6, 129.0, 128.9, 128.6, 123.4, 90.0, 81.1, 41.0, 34.8, 34.4, 32.5, 25.8, 15.7. ESI MS *m/z* 245 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 173

PREPARACIÓN DE 5-(3-(3-AMINOPROPIL)-FENIL)PENT-4-INAMIDA



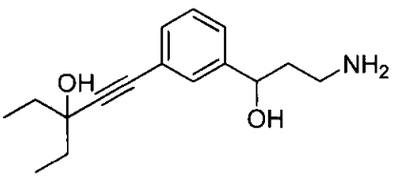
[001002] 5-(3-(3-Aminopropil)-fenil)pent-4-inamida se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **127**.

[001003] **Etapa 1:** El acoplamiento de Sonogashira del bromuro **87** con pent-4-inamida dio *tert*-butilo 3-(3-(5-amino-5-oxopent-1-inil) fenil)propilcarbamato. Rendimiento (0.967 g, crudo). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64-7.70 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.60-5.80 (m, 2H), 4.53 (bs, 1H), 3.10-3.18 (m, 2H), 2.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.76-1.80 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[001004] **Etapa 2:** La desprotección **de** *tert*-butilo 3-(3-(5-amino-5-oxopent-1-inil) fenil)propilcarbamato con HCl en dioxano (4M) usando THF como solvente, seguido por neutralización con amoniaco concentrado y la cromatografía de columna subsecuente dio el Ejemplo **173** en forma de aceite amarillo. Rendimiento (0.13 g, 48%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □7.23-7.27 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 3H), 2.52-2.62 (m, 6H), 2.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.58-1.66 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): 172.9, 143.1, 131.6, 129.0, 128.9, 128.6, 123.4, 90.1, 81.0, 41.2, 34.8, 34.6, 32.5, 15.5. ESI MS *m/z* 231 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 174

PREPARACIÓN DE1-(3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL) FENIL)-3-ETILPENT-1-IN-3-OL



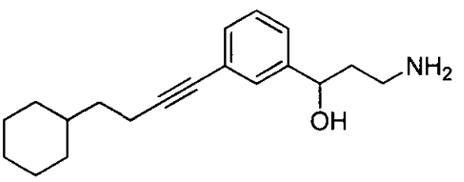
[001005] 1-(3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **132**:

[001006] **Etapa 1:** El acoplamiento de Sonogashira del bromuro **25** con 3-etilpent-1-in-3-ol dio *N*-(3-(3-(3-etil-3-hidroxipent-1-inil) fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida. Rendimiento (0.825 g, 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 1H), 7.28-7.39 (m, 3H), 4.83-4.87 (m, 1H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.37-3.44 (m, 1H), 1.90-2.02 (m, 2H), 1.70-1.81 (m, 4H), 1.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H).

[001007] **Etapa 2:** La desprotección de *N*-(3-(3-(3-etil-3-hidroxipent-1-inil) fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida dio el Ejemplo **174** en forma de aceite amarillo. Rendimiento (0.52 g, 91%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □7.36 (s, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.74-2.82 (m, 2H), 1.76-1.82 (m, 2H), 1.60-1.69 (m, 4H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): 146.5, 130.1, 128.9, 126.0, 125.0, 123.0, 100.0, 94.0, 83.3, 75.0, 71.0, 70.2, 34.5, 9.2. ESI MS *m/z* 262 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 175

PREPARACIÓN DE 3-AMINO-1-(3-(4-CICLOHEXILBUT-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-OL



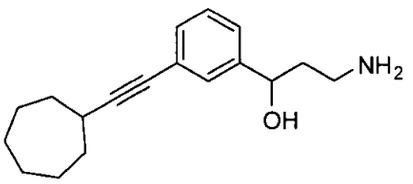
[001008] 3-Amino-1-(3-(4-ciclohexilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **132**:

[001009] **Etapa 1:** El acoplamiento de Sonogashira del bromuro **25** con but-3-inilo ciclohexano dio *N*-(3-(3-(4-ciclohexilbut-1-inil) fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida. Rendimiento (1.1 g, 94%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (s, 1H), 7.21-7.36 (m, 3H), 4.84-4.88 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 2.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.96-2.0 (m, 2H), 1.64-1.78 (m, 5H), 1.48-1.54 (m, 2H), 1.36-1.46 (m, 1H), 1.14-1.30 (m, 3H), 0.88-1.0 (m, 2H).

[001010] **Etapa 2:** La desprotección de *N*-(3-(3-(4-ciclohexilbut-1-inil) fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida dio el Ejemplo **175** en forma de aceite amarillo. Rendimiento (0.503 g, 61%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □7.22-7.29 (m, 3H), 7.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.50-2.55 (m, 2H), 2.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.54-1.70 (m, 7H), 1.39-1.43 (m, 2H), 1.29-1.38 (m, 1H), 1.06-1.20 (m, 3H), 0.80-0.90 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): 147.3, 129.7, 128.9, 128.6, 125.7, 123.4, 90.8, 81.1, 71.3, 42.6, 39.2, 36.8, 36.2, 32.8, 32.8, 26.6, 26.2. ESI MS *m/z* 286 [M+1]$^+$.

EJEMPLO 176

PREPARACIÓN DE 3-AMINO-1-(3-(CICLOHEPTILETINIL) FENIL)PROPAN-1-OL



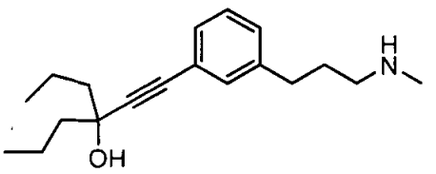
[001011] 3-Amino-1-(3-(cicloheptiletinil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **19**.

[001012] **Etapa 1:** El acoplamiento de Sonogashira del bromuro **25** con etinilcicloheptano por el método usado en el Ejemplo **1** seguido por cromatografía instantánea (5 – 40% EtOAc/hexanos en gradiente), dio *N*-(3-(3-(cicloheptiletinil) fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un aceite color ámbar. Rendimiento (0.507 g, 51%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (br s, 1H), 7.34 – 7.36 (m, 1H), 7.19 – 7.33 (m, 3H), 4.81 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 3.48 – 3.68 (m, 1H), 3.32 – 3.42 (m, 1H), 2.74 – 2.82 (m, 1H), 2.48 (br s, 1H), 1.85 – 2.00 (m, 4H), 1.70 – 1.80 (m, 4H), 2.46 – 1.64 (m, 6H).

[001013] **Etapa 2:** La desprotección de *N*-(3-(3-(cicloheptiletinil) fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida seguido por cromatografía instantánea (5% (7N NH3/MeOH)/diclorometano) dio el Ejemplo **176** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.173 g, 46%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (s, 1H), 7.18 – 7.30 (m, 3H), 4.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.00 (br s, 5H), 2.74 – 2.82 (m, 1H), 1.80 – 1.94 (m, 3H), 1.68 – 1.80 (m, 5H), 1.44 – 1.64 (m, 6H).

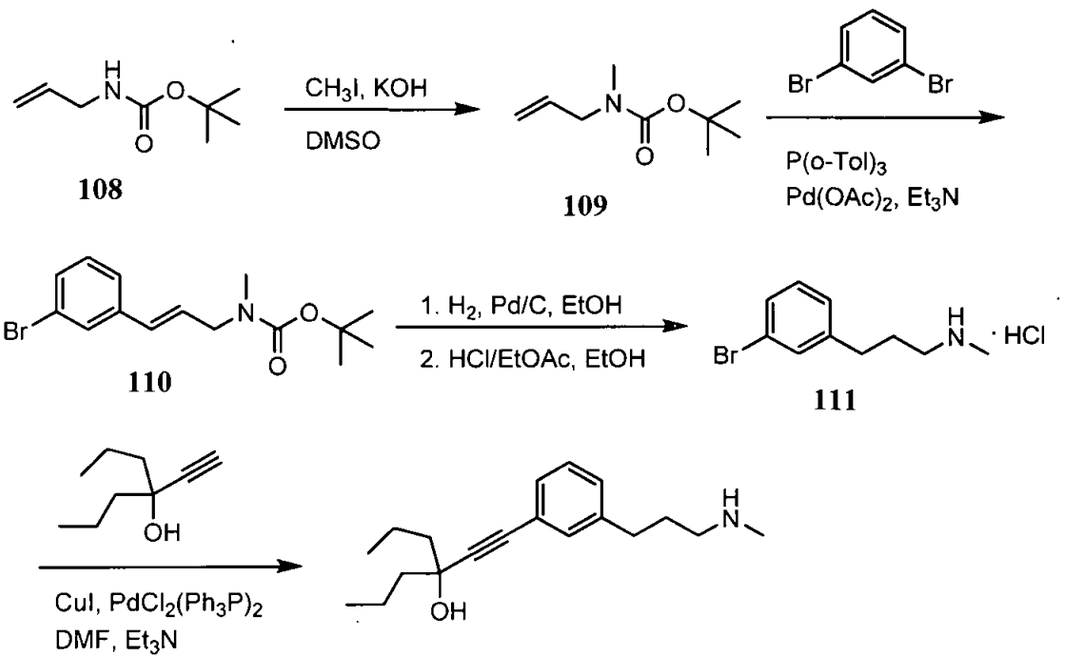
EJEMPLO 177

PREPARACIÓN DE 4-((3-(3-(METILAMINO)PROPIL) FENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL



4-((3-(3-(Metilamino)propil) fenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 27.

ESQUEMA 27



[001014] **Etapa 1:** Una mezcla de alilamina carbamato **108** (1.926 g, 12.2 mmol), KOH pulverizado (0.734 g, 13.1 mmol) en anhidro DMSO (10 mL) se agitó a temperatura ambiente por 5 min. Luego se agregó una solución de metil yoduro (2.276 g, 16.03 mmol) en DMSO (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 66 hr. Se agregó NH4Cl acuoso (25%, 100 mL) y el producto fue extraído con EtOAc (3x70 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, con secado sobre $MgSO_4$ anhidro, se efectuó filtración y el filtrado se efectuó concentración bajo presión reducida para dar *N*-metilcarbamato **109** en forma de un líquido amarillento con un punto de ebullición bajo. Rendimiento (1.595 g, 76%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.74 (ddt, J = 16.8, 10.6, 5.7 Hz, 1H), 5.06-5.13 (m, 2H), 3.79 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

[001015] **Etapa 2.** Una solución de 1,3-dibromobenceno (4.22 g, 17.9 mmol) y *N*-metilcarbamato **109** (1.555 g, 9.04 mmol) en trietilamina (15 mL) fue desgasificada burbujeando argón por 3 min. Luego se agregó tri-*o*-tolilfosfina (0.140 g, 0.46 mmol) seguida por $Pd(OAc)_2$ (0.11 g, 0.49 mmol), se burbujeó argón de nuevo por 1 min, luego se aplicó vacío/argón 3x. La mezcla de reacción fue agitada bajo argón a 90 °C durante 19 hr y se efectuó concentración bajo presión reducida. El precipitado se sometió a filtración, el filtrado se efectuó concentración bajo presión reducida y se purificó por cromatografía instantánea (5% a 20% EtOAc-hexanos en gradiente) para dar el alqueno **110** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.513 g, 17%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.14 (dt, *J* = 15.8, 5.9 Hz, 1H), 3.9-4.8 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

[001016] **Etapa 3.** Una solución de alqueno **110** (0.513 g, 1.57 mmol) en EtOH absoluto (10 mL) fue desgasificada by vacuum/argon 3x, Pd/C se agregó (10%, 0.0577 g) y left vigorosamente La agitación a temperatura ambiente por 1.5 hrs. La mezcla de reacción se sometió a filtración, el filtrado se efectuó concentración bajo presión reducida y se purificó por cromatografía instantánea (2% a 20% EtOAc-hexanos en gradiente) para dar el alcano como una mezcla con des-bromo alcano en forma de un semisólido blanco, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. Rendimiento (0.24 g, 46%).

[001017] A una solución de la mezcla del alcano (0.24 g, 0.73 mmol) en EtOAc (5 mL) se agregó una solución de HCl en EtOH (7.4 M, 1.5 mL, 11.1 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo se secó al vacío durante la noche para dar la amina **111** como una mezcla con des-bromoalcano en forma de semisólido, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. Rendimiento (0.19 g, 93%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (br s, 2H), 7.43 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dt, *J* = 1.8, 7.2 Hz, 1H), 7.15-7.30 (m, 2H), 2.76-2.86 (m, 2H), 2.58-2.66 (m, 2H), 2.46-2.51 (m, 3H), 1.82-1.92 (m, 2H).

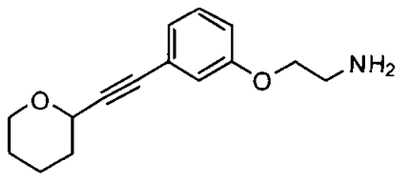
[001018] **Etapa 4.** El acoplamiento de Sonogashira de, en forma cruda, arilbromuro **111** y 4-etinilheptan-4-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo **17** excepto que se usó adicionalmente DMF y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 21 hr para dar el Ejemplo **177** en forma de un aceite incoloro después de doble cromatografía instantánea (0% a 100% de 10% 7N NH_3/MeOH – CH_2Cl_2 como gradiente, y luego 30% a 100% de 10% 7N NH_3/MeOH – CH_2Cl_2 en gradiente) en forma de un aceite amarillo claro. Rendimiento (0.053 g, 26%); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.13-7.24 (m, 4H), 2.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.73-1.83 (m, 2H), 1.51-1.73 (m, 8H), 0.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 142.4, 131.2, 128.9, 128.3, 128.2, 123.3, 92.0, 83.8, 70.9, 50.9, 44.5, 34.8,

294

33.0, 30.8, 17.6, 13.5; RP-HPLC t_R = 6.95 min, 95.1% (AUC); LC-MS m/z = 288.47 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 178

PREPARACIÓN DE 2-(3-((TETRAHIDRO-2*H*-PIRAN-2-IL)ETINIL) FENOXI)ETANAMINA



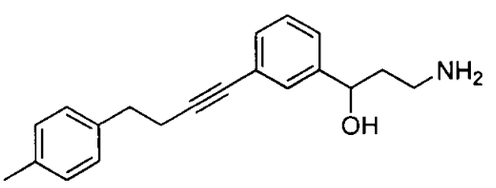
[001019] 2-(3-((Tetrahidro-2*H*-piran-2-il)etinil) fenoxi)etanamina se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **18**.

[001020] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira del bromuro **19** con 2-etiniltetrahidro-2*H*-piran dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)etinil) fenoxi)etil) acetamida en forma de un aceite pardo. Rendimiento (0.753 g, 79%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26-7.32 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.95-6.98 (m, 2H), 4.50-4.53 (m, 1H), 4.11 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.83-3.90 (m, 1H), 3.54-3.58 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 1H), 1.78-1.86 (m, 2H). 1.46-1.66 (m, 4H).

[001021] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)etinil) fenoxi)etil)acetamida dio el Ejemplo **178** en forma de aceite pardo. Rendimiento (0.125 g, 50%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26-7.31 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.97-7.01 (m, 2H), 4.50-4.53 (m, 1H), 3.99 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.84-3.90 (m, 1H), 3.46-3.53 (m, 1H), 2.95 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.75-1.87 (m, 2H), 1.54-1.68 (m, 2H), 1.46-1.53 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158.8, 130.3, 124.4, 123.5, 117.3, 116.7, 89.3, 84.9, 69.0, 66.8, 66.0, 40.5, 32.2, 25.7, 21.7. ESI MS *m/z* 246 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 179

PREPARACIÓN DE 3-AMINO-1-(3-(4-*P*-TOLILBUT-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-OL



[001022] 3-Amino-1-(3-(4-*p*-tolilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **132** con la excepción de que el yoduro de compuesto **25** se preparó en vez del bromuro.

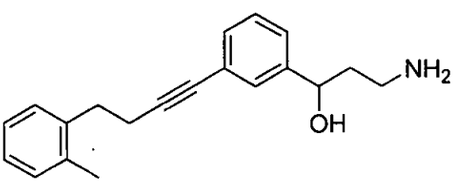
[001023] **Etapa 1:** A una solución de 3-amino-1-(3-yodofenil)propan-1-ol **(105)** (3.9 g, 14 mmol) en DCM (50 mL) se agregaron trifluoroacetato de etilo (2 mL, 17 mmol) y trietilamina (2.95 mL, 21 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante 4 h durante las cuales se encontró que la reacción estaba completa. La concentración bajo presion reducida dio (2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-yodofenil)propil)acetamida) en forma de un aceite amarillo. El producto fue, en estado puro, suficiente para ser usado para la siguiente transformación. Rendimiento (4.9 g, 93%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.79-4.82 (m, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.37-3.42 (m, 1H), 2.96 (bs, 1H), 1.87-1.99 (m, 2H).

[001024] **Etapa 2:** La reacción de Sonogashira de (2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-yodofenil)propil)acetamida) con 1-(but-3-inil)-4-metilbenceno produjo 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(4-p-tolilbut-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de aceite amarillo. Rendimiento (0.310 g, 60%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.29-7.51 (m, 4H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.84-4.86 (m, 1H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.38-3.43 (m, 1H), 2.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (bs, 1H), 1.92-1.97 (m, 2H).

[001025] **Etapa 3:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(4-*p*-tolilbut-1-inil) fenil)propil)acetamida a TA dio el Ejemplo **179** en forma de un sólido blancuzco. Rendimiento (0.189 g, 84 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.24-7.31 (m, 3H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.60-4.64 (m, 1H), 2.74-2.85 (m, 4H), 2.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.78-1.85 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145.8, 137.4, 135.2, 129.7, 128.8, 128.5, 128.4, 125.3, 123.0, 90.1, 81.1, 69.4, 36.9, 36.5, 34.0, 21.0, 20.7. ESI MS *m/z* 294 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 180

PREPARACIÓN DE 3-AMINO-1-(3-(2-*O*-TOLILBUT-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-OL



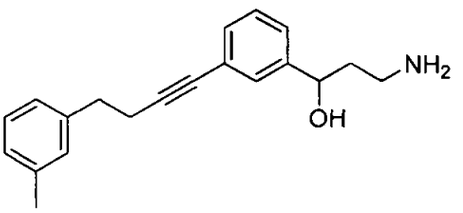
[001026] 3-Amino-1-(3-(2-*o*-tolilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **180**.

[001027] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira de (2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-yodofenil)propil)acetamida) con 1-(but-3-inil)-2-metilbenceno produjo 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(2-*o*-tolilbut-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de aceite amarillo. Rendimiento (0.391 g, 75%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.15-7.37 (m, 8H), 4.84-4.86 (m, 1H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 2.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (bs, 1H), 1.93-1.98 (m, 2H).

[001028] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(2-*p*-tolilbut-1-inil) fenil)propil)acetamida a TA dio el Ejemplo **180** en forma de aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.194 g, 66 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □7.08-7.28 (m, 8H), 4.58-4.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.61-1.64 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.9, 138.6, 135.7, 130.0, 129.2, 129.0, 128.5, 128.2, 126.3, 125.8, 125.4, 122.7, 89.8, 81.2, 70.9, 42.4, 31.6, 19.7, 19.0. ESI MS *m/z* 294 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 181

PREPARACIÓN DE 3-AMINO-1-(3-(3-*M*-TOLILBUT-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-OL



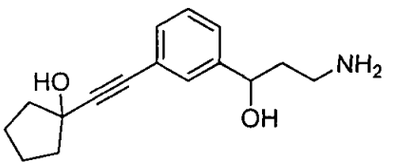
[001029] 3-Amino-1-(3-(3-*m*-tolilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **179.**

[001030] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira del yoduro (2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-yodofenil)propil)acetamida) con 1-(but-3-inil)-3-metilbenceno produjo 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(3-m-tolilbut-1-inil) fenil)propil)acetamida en forma de aceite pardo. Rendimiento (0.410 g, 79%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 9.36 (bs, 1H), 7.22-7.33 (m, 3H), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.53-4.58 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 2H), 2.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.75-1.83 (m, 2H).

[001031] **Etapa 5:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-(3-*m*-tolilbut-1-inil) fenil)propil)acetamida a TA dio el Ejemplo **181** en forma de aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.190 g, 63 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □7.25-7.31 (m, 3H), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.0 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.60-4.64 (m, 1H), 2.72-2.80 (m, 4H), 2.65 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.71-1.80 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.5, 140.8, 137.7, 130.0, 129.7, 128.8, 128.6, 127.3, 126.0, 125.7, 123.4, 90.5, 81.7, 70.2, 38.5, 37.4, 34.7, 21.5, 21.3. ESI MS *m/z* 294 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 182

PREPARACIÓN DE 1-((3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL) FENIL) ETINIL) CICLOPENTANOL



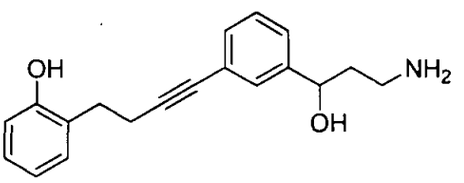
[001032] 1-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)ciclopentanol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **132.**

[001033] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira del bromuro **25 con** 1-etinilciclopentanol produjo 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclopentil)etinil) fenil)propil)-acetamida en forma de aceite pardo. Rendimiento (0.55 g, 55%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.41 (s, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 4.85-4.87 (m, 1H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 2.41 (bs, 1H), 1.76-2.08 (m, 10H).

[001034] **Etapa 2:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxi ciclopentil)etinil) fenil)propil)acetamida a TA dio el Ejemplo **182** en forma de aceite amarillo pálido. Rendimiento (0.126 g, 31%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □7.24-7.33 (m, 4H), 4.63-4.66 (m, 1H), 2.71-2.83 (m, 2H), 1.76-1.80 (m, 4H), 1.44-1.78 (m, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) δ 143.3, 131.0, 128.9, 128.7, 126.1, 122.4, 117.7, 92.9, 82.9, 74.7, 71.1, 41.4, 36.9, 35.8, 22.8. ESI MS *m/z* 260 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 183

PREPARACIÓN DE 2-(4-(3-(3-AMINO-1-HIDROXIPROPIL) FENIL)BUT-3-INIL)FENOL



[001035] 2-(4-(3-(3-Amino-1-hidroxipropil) fenil)but-3-inil)fenol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **179**.

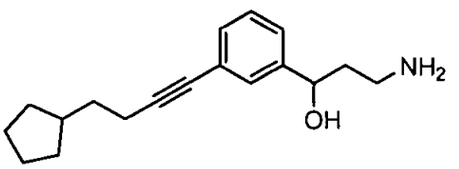
[001036] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira del yoduro (2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-(3-yodofenil)propil)acetamida) con (2-(but-3-inil) fenoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano produjo *N*-(3-(3-(4-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi) fenil)but-1-inil) fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de aceite pardo. Rendimiento (0.220 g, 41%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 9.36 (bs, 1H), 7.26-7.31 (m, 4H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.11 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* =

4.4 Hz, 1H), 4.53-4.56 (m, 1H), 3.22-3.24 (m, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.75-1.81 (m, 2H), 1.0 (s, 9H), 0.23 (s, 6H).

[001037] **Etapa 2:** La desprotección de *N*-(3-(3-(4-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi) fenil)but-1-inil) fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida a TA dio el Ejemplo **183** en forma de un sólido blancuzco. Ambos grupos protectores fueron retirados en una etapa. Rendimiento (0.087g, 72 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.23-7.30 (m, 3H), 7.19 (bd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (bd, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.88 (bt, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.71-6.76 (m, 2H), 4.60-4.63 (m, 1H), 2.81-2.87 (m, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.78-1.84 (m, 2H).

EJEMPLO 184

PREPARACIÓN DE 3-AMINO-1-(3-(4-CICLOPENTILBUT-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-OL



[001038] Ejemplo 184 es una síntesis alternativa de 3-amino-1-(3-(4-ciclopentilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol que se preparó también en el Ejemplo 71. 3-Amino-1-(3-(4-ciclopentilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **108.**

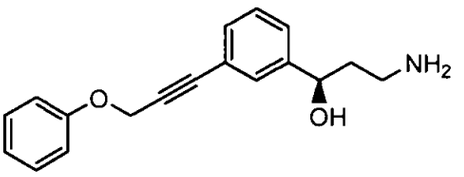
[001039] **Etapa 1:** La reacción de Sonogashira de **25** con but-3-inil-ciclopentano produjo *N*-(3-(3-(4-ciclopentilbut-1-inil) fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un aceite pardo oscuro. Rendimiento (690 mg, 69%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.22-7.57 (m, 4H),

[001040] 4.85 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 1H), 2.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.37 (bs, 1H), 1.90-1.97 (m, 3H), 1.80-1.82 (m, 2H), 1.54-1.59 (m, 4H), 1.51-1.53 (m, 2H), 1.12-1.15 (m, 2H).

[001041] **Etapa 2:** La desprotección de *N*-(3-(3-(4-ciclopentilbut-1-inil) fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida dio el Ejemplo **184** clorhidrato en forma de un semisólido blanco (el solvente usado en la formación de la sal fue DCM en vez de metanol).Rendimiento (341 mg, 68 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.22-7.29 (m, 4H), 4.63-4.66 (m, 1H), 2.77-2.89 (m, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.76-1.89 (m, 3H), 1.68-1.73 (m, 2H), 1.44-1.58 (m, 6H), 0.93-1.11 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.2, 131.1, 130.1, 128.9, 125.9, 123.5, 91.1, 85.9, 80.9, 69.5, 36.9, 36.6, 35.0, 32.3, 25.1, 18.4. ESI MS *m/z* 272 $[M+1]^+$.

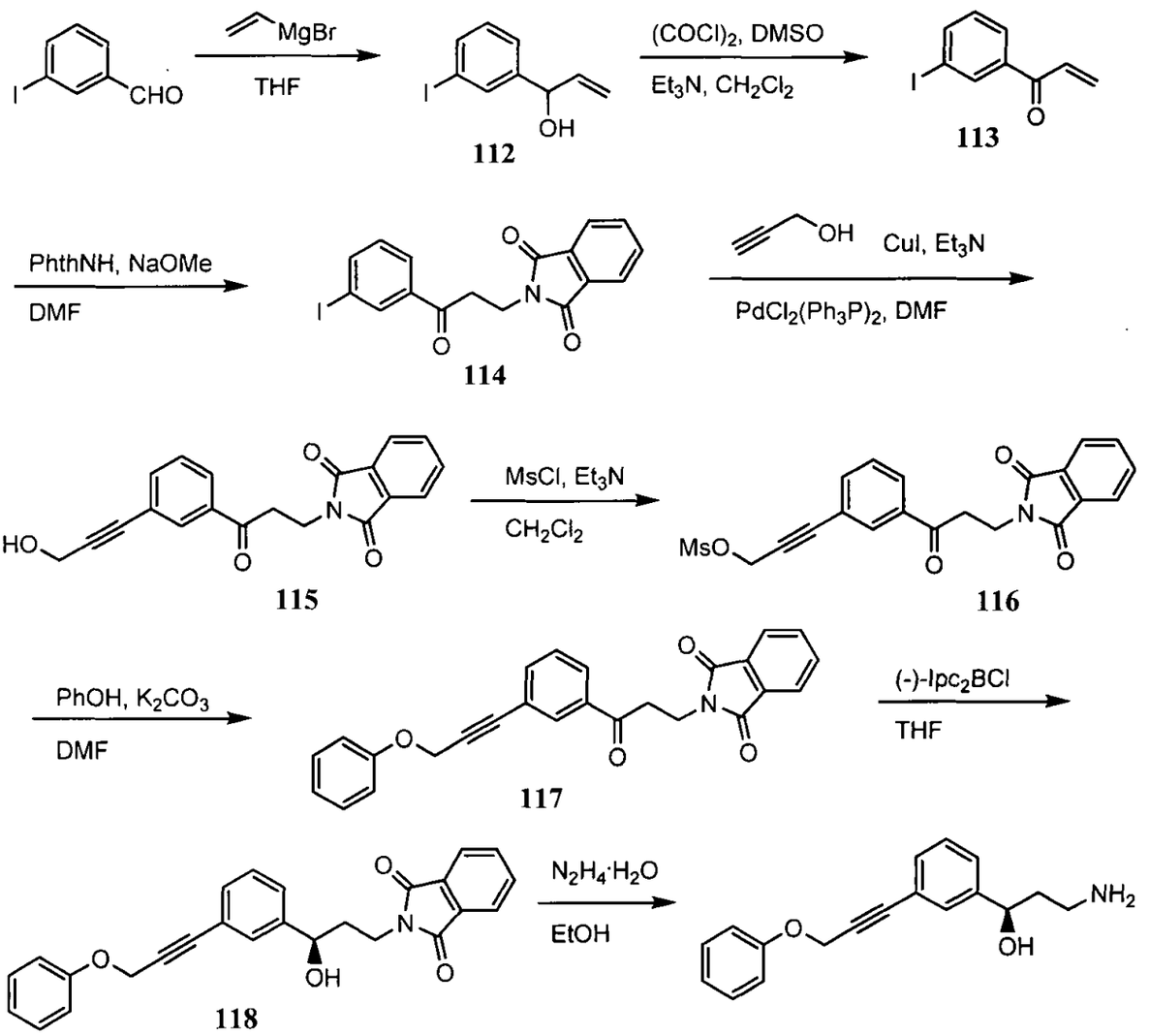
EJEMPLO 185

PREPARACIÓN DE (*R*)-3-AMINO-1-(3-(3-FENOXIPROP-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-OL



(*R*)-3-Amino-1-(3-(3-fenoxiprop-1-inil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 28.

ESQUEMA 28



[001042] **Etapa 1:** A una solución fría (0 °C) de vinilo bromuro de magnesio (1M/THF, 17 mL) se agregó THF anhidro (10 mL) seguido por una solución de 3-

300

yodobenzaldehído (3.846 g, 16.6 mmol) en THF anhidro (12 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 hr y se agregó NH4Cl acuoso (25%, 25 mL), se agitó a temperatura ambiente, las capas fueron separadas, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con NH4Cl acuoso, salmuera, con secado sobre anhidro $MgSO_4$, se efectuó filtración y se efectuó concentración bajo presión reducida para dar alil alcohol **112** en forma de un aceite amarillo claro. Rendimiento (4.39 g, cuant.); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.61 (dt, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.99 (ddd, *J* = 17.0, 10.4, 6.1 Hz, 1H), 5.37 (dt, *J* = 17.0, 1.2 Hz, 1H), 5.22 (dt, *J* = 10.2, 1.2 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 6.1 Hz), 1.9 (br.s, 1H).

[001043] **Etapa 2:** Una solución de cloruro de oxalilo (1.8 mL, 20.6 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (15 mL) se enfrió bajo argón a -78 °C y se agregó una solución de DMSO anhidro (3.0 mL, 42.2 mmol) en CH_2Cl_2 gota a gota a través de un embudo de adición. La primera mitad de la solución de DMSO se agregó a lo largo un periodo de 13 min, la segunda mitad se agregó durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a – 78 °C durante 6 min y luego una solución de alil alcohol **112** (4.39 g, 16.6 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se agregó gota a gota a lo largo de un periodo de 30 min. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 35 min después de lo cual se agregó trietilamina (9 mL, 64.6 mmol) gota a gota durante 2 min y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agregó agua (100 mL) y después de agitación vigorosa se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2, las capas orgánicas combinadas fueron lavadas consecuentemente combined HCl acuoso (1%, 100 mL), aq. $NaHCO_3$ (5%, 100 mL), salmuera (30%, 100 mL), con secado sobre anhidro $MgSO_4$, se efectuó filtración y se efectuó concentración bajo presión reducida para dar la vinil cetona **113** cruda (ca 75% molar) en forma de un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento (4.40 g, cuant); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.87-7.92 (m, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 17.0, 10.7 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.97 (dd, *J* = 10.6, 1.6 Hz, 1H).

[001044] **Etapa 3.** A una solución de vinilo cetona **113** (3.30 g, 12.8 mmol) y ftalimida (2.38 g, 16.18 mmol) en DMF anhidro (15 mL) se agregó una solución de NaOMe (30% en peso en MeOH, 0.1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 hr. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y la purificación por cromatografía instantánea (10% a 70% EtOAc-hexanos en gradiente) produjo el producto crudo, el cual se disolvió en CH_2Cl_2, el precipitado blanco se sometió a filtración, y el filtrado se efectuó concentración bajo presión reducida. Después de triturar con hexano y una pequeña cantidad de EtOAc se formó un precipitado blanco y se sometió a filtración y se secó para dar ftalimidocetona **114.** Rendimiento (2.725 g, 53%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H),

7.96 (ddd, J = 1.0, 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 1.2, 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.78-7.86 (m, 4H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 7.0 Hz, 2H).

[001045] **Etapa 4.** El acoplamiento de Sonogashira de arilyoduro **114** y propargil alcohol siguiendo el método usado en el Ejemplo **17** dio el alquinol **115** en forma de un sólido amarillo. Rendimiento (1.86 g, 83%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86-7.90 (m, 1H), 7.81-7.86 (m, 2H), 7.68-6.73 (m, 2H), 7.59 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 7.8, 0.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.70 (br.s, 1H).

[001046] **Etapa 5.** La mesilación del alquinol **115** con metanosulfonilo cloruro siguiendo el método usado en el Ejemplo **18** dio sulfonato **116** en forma de un sólido parduzco. Rendimiento (1.60 g, 70%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (dt, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.81-7.87 (m, 2H), 7.69-7.74 (m, 2H), 7.63 (dt, J = 1.4, 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H).

[001047] **Etapa 6.** Una mezcla de fenol (0.934 g, 1.0 mmol), mesilato **116** (0.316 g, 0.767 mmol) y K_2CO_3 (0.136 g, 0.984 mmol) en DMF anhidro (5 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo argón por 1 h, luego a 60 °C durante 20 h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, el residuo se suspendió en EtOAc, se efectuó filtración a través de una delgada capa de sílica gel, y adicionalmente se lavó con EtOAc. El filtrado se efectuó concentración bajo presión reducida y la purificación por cromatografía instantánea (5% a 40% EtOAc-hexanos en gradiente) produjo fenoxipropino **117** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0.0695 g, 22.1 %); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.59 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 6.95-7.04 (m, 3H), 4.90 (s, 2H), 4.12 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

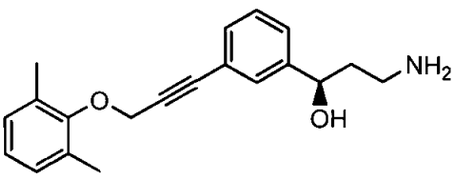
[001048] **Etapa 7. La cetona 117** se redujo con (-)-Ipc_2B-Cl siguiendo el método usado en el Ejemplo **100** para producir (*R*)-hidroxiftalimida **118** en forma de un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía instantánea (5% a 30% EtOAc-hexanos en gradiente). Rendimiento (0.0511 g, 73%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78-7.85 (m, 2H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.40-4.42 (m, 1H), 7.19-7.34 (m, 5H), 6.95-7.05 (m, 3H), 4.88 (s, 2H), 4.63 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 3.85-3.93 (m, 2H), 1.98-2.10 (m, 2H).

[001049] **Etapa 8.** La desprotección de ftalimida **118** siguiendo el método usado en el Ejemplo **17** excepto que se usaron dos excesos molares de hidrazina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 70 hr dio el Ejemplo **185** en forma de un aceite incoloro después de cromatografía instantánea (0% a 100% de 10% 7N NH_3/MeOH – CH_2Cl_2 en gradiente). Rendimiento (0.033 g, 94%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.42 (m, 1H), 7.24-7.36 (m, 5H), 6.99-7.04 (m, 2H), 6.92-6.98 (m, 1H),

4.92 (s, 2H), 4.70 (dd, *J* = 7.8, 5.3Hz, 1H), 2.66-2.78 (m, 2H), 1.74-1.89 (m, 2H); ; RP-HPLC t_R = 6.38 min, 97.5% (AUC); LC-MS m/z = 282.52 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 186

PREPARACIÓN DE (*R*)-3-AMINO-1-(3-(3-(2,6-DIMETILFENOXI)PROP-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-OL



[001050] (*R*)-3-Amino-1-(3-(3-(2,6-dimetilfenoxi)prop-1-inil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **185.**

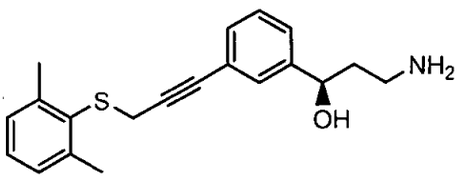
[001051] **Etapa 1.** Alquilación de 2,6-dimetilfenol con mesilato **116** produjo 2-(3-(3-(3-(2,6-dimetilfenoxi)prop-1-inil) fenil)-3-oxopropil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0.12 g, 42%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.82-7.86 (m, 2H), 7.67-7.75 (m, 2H), 7.58 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 6.90-6.96 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H).

[001052] **Etapa 2.** Reducción quiral de 2-(3-(3-(3-(2,6-dimetilfenoxi)prop-1-inil) fenil)-3-oxopropil)isoindolin-1,3-diona dio (*R*)-2-(3-(3-(3-(2,6-dimetilfenoxi)prop-1-inil) fenil)-3-hidroxipropil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía instantánea (5% a 30% EtOAc-hexanos en gradiente). Rendimiento (0.092 g, 76%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-7.86 (m, 2H), 7.68-7.74 (m, 2H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.31 (dt, *J* = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 6.99-7.03 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* =8.2, 6.7 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.64 (dd, *J* = 8.8, 4.3 Hz, 1H), 3.86-3.92 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.96-2.10 (m, 2H).

[001053] **Etapa 3.** La desprotección de (*R*)-2-(3-(3-(3-(2,6-dimetilfenoxi)prop-1-inil) fenil)-3-hidroxipropil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **186** en forma de un aceite incoloro después de purificación por cromatografía instantánea (0% a 100% de 10% 7N NH_3/MeOH – CH_2Cl_2 en gradiente). Rendimiento (0.045 g, 69%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.41 (m, 1H), 7.34 (dt, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (dt, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H), 6.91 (dd, *J* = 8.2, 6.8 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.70 (dd, *J* = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 2.67-2.80 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.74-1.90 (m, 2H); RP-HPLC t_R = 6.88 min, 99.4% (AUC); LC-MS m/z = 310.68 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 187

PREPARACIÓN DE (*R*)-3-AMINO-1-(3-(3-(2,6-DIMETILFENILTIO)PROP-1-INIL) FENIL)PROPAN-1-OL



[001054] (*R*)-3-Amino-1-(3-(3-(2,6-dimetilfeniltio)prop-1-inil) fenil)propan-1-ol se preparó siguiendo el método usado en el Ejemplo **18 y 185**.

[001055] **Etapa 1.** Alquilación de 2,6-dimetiltiofenol con mesilato **116** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **18** excepto que la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente por 18 hr, dio 2-(3-(3-(3-(2,6-dimetilfeniltio)prop-1-inil) fenil)-3-oxopropil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillento sin purificación. Rendimiento (0.275 g, 96%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-7.87 (m, 3H), 7.77 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.41 (dt, *J* = 1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.08-7.16 (m, 3H), 4.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.58 (s, 6H).

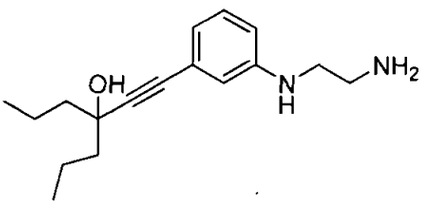
[001056] **Etapa 2.** Reducción quiral de 2-(3-(3-(3-(2,6-dimetilfeniltio)prop-1-inil) fenil)-3-oxopropil)isoindolin-1,3-diona dio (*R*)-2-(3-(3-(3-(2,6-dimetilfeniltio)prop-1-inil) fenil)-3-hidroxipropil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía instantánea (5% a 30% EtOAc-hexanos en gradiente). Rendimiento (0.178 g, 82%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79-7.85 (m, 2H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07-7.14 (m, 4H), 4.58-4.64 (m, 1H), 3.85-3.92 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.58 (s, 6H), 1.95-2.10 (m, 2H).

[001057] **Etapa 3.** La desprotección de (*R*)-2-(3-(3-(3-(2,6-dimetilfeniltio)prop-1-inil) fenil)-3-hidroxipropil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **187** en forma de un aceite incoloro después de purificación por cromatografía instantánea (0% a 100% de 10% 7N NH_3/MeOH – CH_2Cl_2 en gradiente). Rendimiento (0.090 g, 71%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.29 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.04-7.10 (m, 2H), 4.66 (dd, *J* = 5.1, 7.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.64-2.77 (m, 2H), 2.58 (s, 6H), 1.72-1.88 (m, 2H); RP-HPLC t_R = 7.27 min, 94.8% (AUC); LC-MS m/z = 326.93 $[M+H]^+$.

302

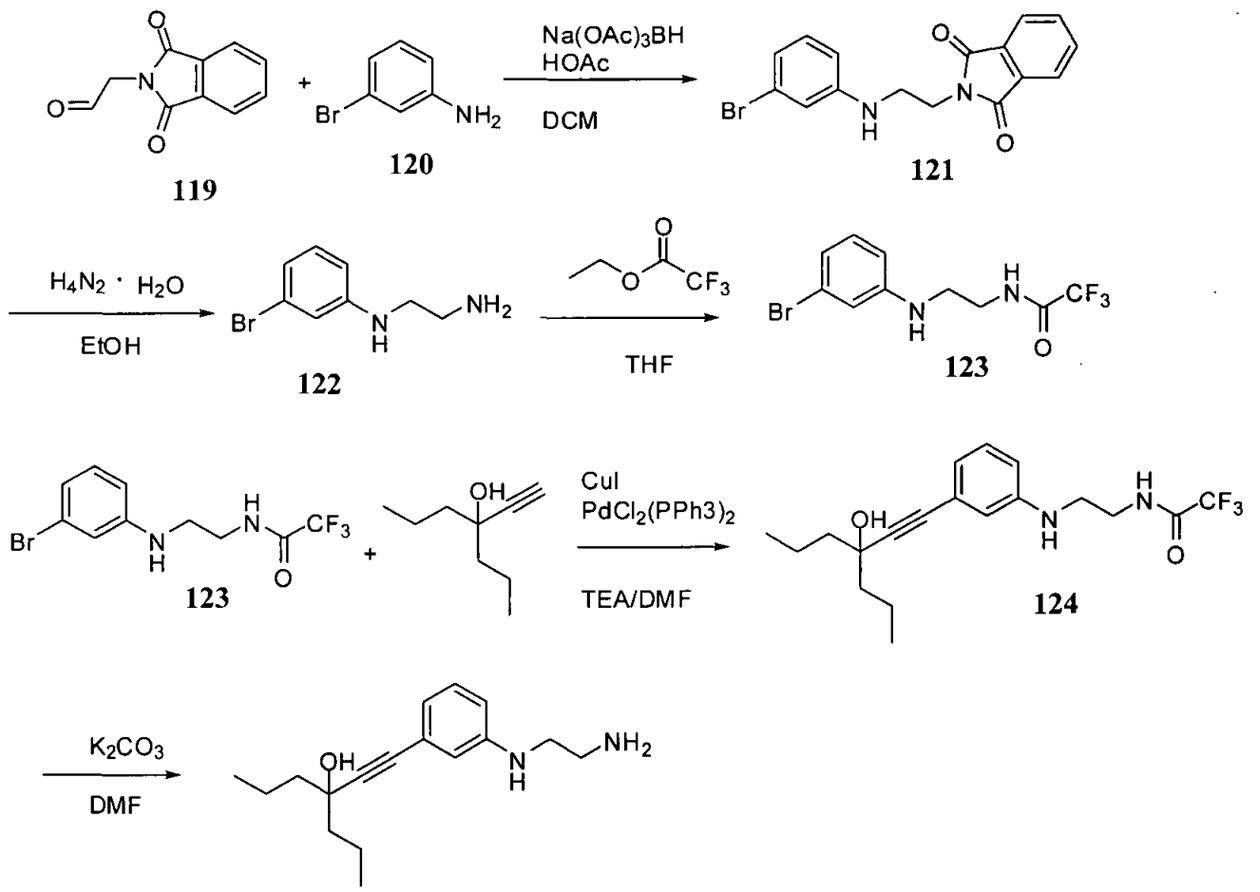
EJEMPLO 188

PREPARACIÓN DE 4-((3-(2-AMINOETILAMINO)-FENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL



4-((3-(2-Aminoetilamino)-fenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 29.

ESQUEMA 29



[001058] **Etapa 1:** A una solución agitada de 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetaldehído (**119**) (3.0 g, 15.9 mmol) en CH_2Cl_2 (1000 ml) se agregó 3-bromoanilina (**120**) (2.2 g, 13.0 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (4.2 g, 20 mmol) y ácido acético (1.2 g, 20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se lavó con amonio saturado cloruro, agua, y salmuera. Las capas orgánicas combinadas

fueron secadas sobre $MgSO_4$, se efectuó filtración, y se efectuó concentración in-vacuo. La purificación por cromatografía instantánea (10 – 40% acetato de etilo/hexanos en gradiente) dio bromuro de bencilo **121** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1.7 g, 38%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 – 7.88 (m, 2H), 7.68 – 7.78 (m, 2H), 6.93 – 6.99 (m, 1H), 6.72 – 6.77 (m, 2H), 6.49 – 6.54 (m, 1H), 4.23 (brs, 1H), 3.95 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H).

[001059] **Etapa 2: El Brom**uro de bencilo **121** se desprotegió de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **17**. La purificación por cromatografía instantánea (0 – 10% (7N NH_3/MeOH)/diclorometano) en gradiente) dio la diamina **122** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.286 g, 57%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 – 6.81 (m, 1H), 6.74 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.49 – 6.54 (m, 1H), 4.19 (brs, 1H), 3.13 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.20 (brs, 2H).

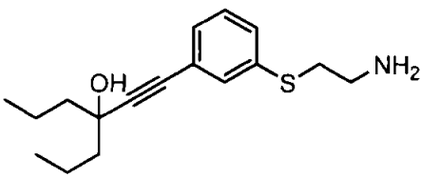
[001060] **Etapa 3:** Trifluoroamida **123** se formó por adición de etiltrifluoroacetato a la diamina **122** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **18**. Rendimiento (0.462 g, cuantitativo). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (brs, 1H), 6.82 – 6.86 (m, 1H), 6.74 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.50 – 6.55 (m, 1H), 4.03 (brs, 1H), 3.55 (q, *J* = 6.0, Hz, 2H), 3.33 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H).

[001061] **Etapa 4:** El acoplamiento de Sonogashira de trifluoroamida **123** con 4-etinilheptan-4-ol (**20**) se llevó a cabo de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **17**. La purificación por cromatografía instantánea (5 – 30% acetato de etilo/hexanos en gradiente) dio el alquinol **124** en forma de un aceite color naranja. Rendimiento (0.30 g, 60%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (brs, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 – 6.78 (m, 1H), 6.61 – 6.64 (m, 1H), 6.52 – 6.56 (m, 1H), 3.51 (q, *J* ≈ 5.6 Hz, 2H), 3.32 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.63 – 1.71 (m, 4H), 1.50 – 1.63 (m, 4H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

[001062] **Etapa 5:** La desprotección del alquinol **124** se llevó a cabo de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **1**. La purificación por cromatografía instantánea (0 – 10% (7N NH_3/MeOH)/diclorometano) en gradiente) dio el Ejemplo **188** as a yellow waxy solid. Rendimiento (0.14 g, 63%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.97 – 7.03 (m, 1H), 6.46 – 6.54 (m, 3H), 5.66 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 2.94 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.38 – 1.62 (m, 10 H), 0.88 (t, *J* = 7,8 Hz, 6H).

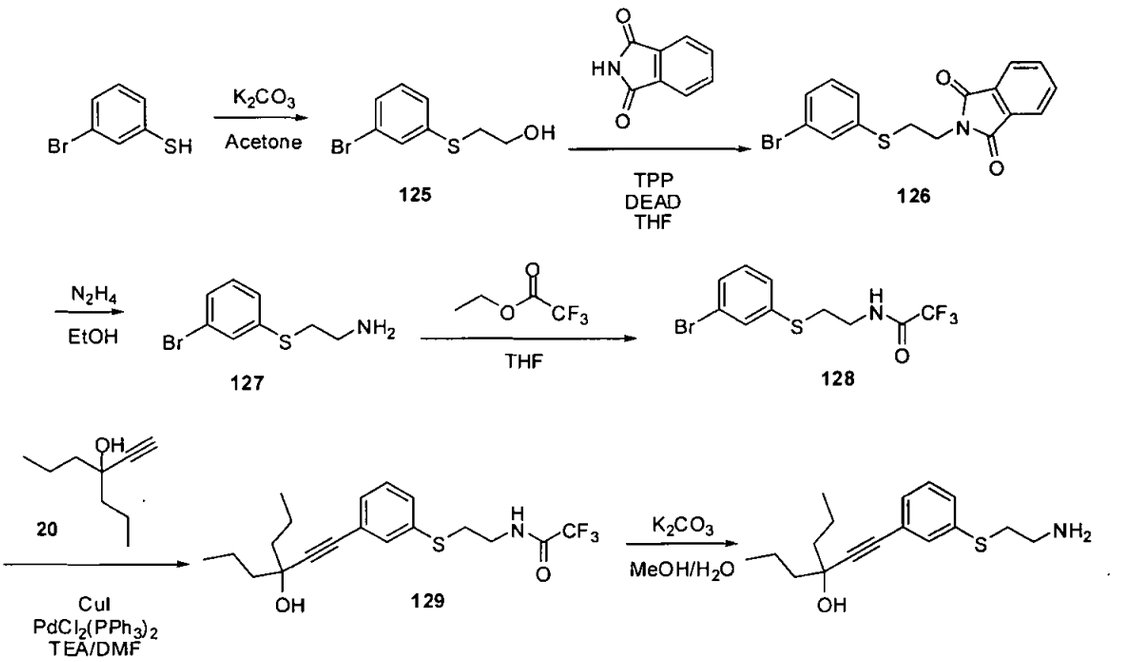
EJEMPLO 189

PREPARACIÓN DE 4-((3-(2-AMINOETILTIO) FENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL



[001063] 4-((3-(2-Aminoetiltio) fenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo el método método mostrado en el Esquema 30.

ESQUEMA 30



[001064] **Etapa 1:** Alquilación de 3-bromobencenotiol con 2-bromoetanol de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **18**, dio 2-(3-bromofeniltio)etanol (**125**) en forma de un aceite amarillo sin purificación. Rendimiento (3.6 g, 97%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 0.8, 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 0.8, 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.18 (brs, 1H).

[001065] **Etapa 2:** El acoplamiento de Mitsunobu de 2-(3-bromofeniltio)etanol (**125**) con ftalimida de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **17**, seguido por cromatografía instantánea (5 – 20% acetato de etilo/hexanos en gradiente) dio 2-(2-

205

(3-bromofeniltio)etil)isoindolin-1,3-diona (**126**) en forma de un sólido blanco. Rendimiento (4.04 g, 72 %): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 – 7.84 (m, 2H), 7.66 – 7.72 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 0.8, 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 0.8, 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.6Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.22 (*J* = 7.2 Hz, 2H).

[001066] **Etapa 3:** La desprotección de 2-(2-(3-bromofeniltio)etil)isoindolin-1,3-diona(**126**) de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo **18** dio 2-(3-bromofeniltio) etanamina (**127**) en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1.56 g, 98 %): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (ddd, *J* = 0.8, 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 0.8, 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.87 – 3.0 (m, 2H), 2.82 – 2.86 (m, 2H), 1.7 – 2.4 (brs, 2H).

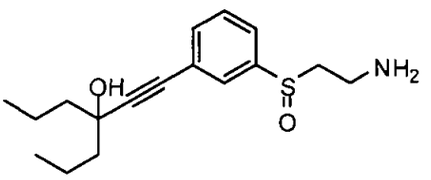
[001067] **Etapa 4:** Amidation de 2-(3-bromofeniltio)etanamina (**127**) de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **18**, seguido por cromatografía instantánea (5 – 20% acetato de etilo/hexanos en gradiente) dio *N*-(2-(3-bromofeniltio)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**128**) en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (1.75 g, 80%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 0.8, 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 0.8, 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (brs, 1H), 3.55 (app q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.10 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H).

[001068] **Etapa 5:** El acoplamiento de Sonogashira del alquinol **20 con** *N*-(2-(3-bromofeniltio)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida(**128**) de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **1** seguido por cromatografía instantánea (5 – 50% acetato de etilo/hexanos en gradiente) dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) feniltio)etil)acetamida (**129**) em forma de uma sustancia naranja. Rendimiento (0.22 g, 52 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.52 – 9.60 (m, 1H), 7.26 – 7.36 (m, 3H), 7.16 – 7.20 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.60 (ddd, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.52 – 1.62 (m, 4H), 1.38 – 1.52 (m, 4H), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

[001069] **Etapa 6:** La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(3-(3-hidroxi-3-propilhex-1-inil) feniltio)etil)acetamida (**129**) de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **1** seguido por cromatografía instantánea (0 – 10% (7N NH_3/MeOH)/diclorometano en gradiente) dio el Ejemplo **189** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.89 g, 68%): ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) □ 7.36 – 7.38 (m, 1H), 7.32 (dt, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (dt, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 3.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.78 (brs, 2H), 1.62 – 1.74 (m, 4H), 1.50 – 1.62 (m, 4H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

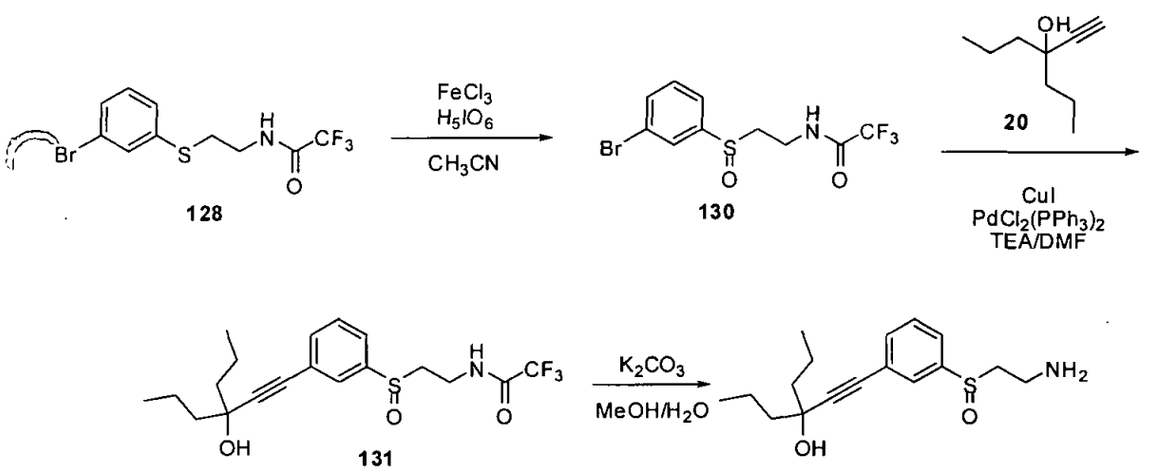
EJEMPLO 190

PREPARACIÓN DE 4-((3-(2-AMINOETILSULFINIL) FENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL



[001070] 4-((3-(2-Aminoetilsulfinil) fenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 31.

ESQUEMA 31



[001071] **Etapa 1:** A una solución del bromuro **128** (0.6 g, 1.83 mmol) en acetonitrilo (10 mL) a temperatura ambiente se agregó hierro III cloruro (0.015 g, 0.092 mmol (5%)), y ácido peryódico (0.46 g, 2.0 mmol). La reacción se agitó durante la noche y luego se detuvo con acuoso saturado $Na_2S_2O_3$ (4 mL). Acetonitrilo fue retirado in-vacuo y el residuo se extrajo from agua con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, con secado sobre $MgSO_4$, se efectuó filtración, se efectuó concentración in-vacuo, y se purificó por cromatografía instantánea (5-50% acetato de etilo/hexanos en gradiente), dando el sulfóxido **130** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.196 g, 31%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (m, 1H), 7.74 (t, *J* = 0.8, Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.78-3.89 (m, 1H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.20-3.29 (m, 1H), 2.87 – 2.95 (m, 1H).

[001072] **Etapa 2:** El acoplamiento de Sonogashira del alquinol **20 con** sulfóxido **130** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **1** seguido por cromatografía instantánea (5 – 50% acetato de etilo/hexanos en gradiente) dio alquinol **131** protegido com trifluoroamida en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.15 g, 67 %): ^{1}H NMR

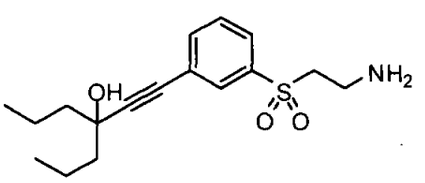
307

(400 MHz, DMSO) δ 8.38 (brt, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.60 (m, 1H), 7.40 – 7.52 (m, 3H), 3.76 – 3.86 (m, 1H), 3.62 – 3.72 (m, 1H), 3.18 – 3.27 (m, 1H), 2.85 – 2.94 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 1.62 – 1.74 (m, 4H), 1.48 – 1.62 (m, 4H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

[001073] **Etapa 3:** La desprotección del alquinol **131** protegido com trifluoroamida de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **1** seguido por cromatografía instantánea (0 – 10% (7N NH_3/MeOH) /diclorometano en gradiente) dio el Ejemplo **190** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.06 g, 52%): ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) □ 7.60 – 7.62 (m, 1H), 7.43 – 7.51 (m, 2H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.12 – 3.28 (m, 1H), 2.98 – 3.12 (m, 1H), 2.80 – 2.92 (m, 2H), 1.95 (brs, 3H), 1.60 – 1.72 (m, 4H), 1.47 – 1.60 (m, 4H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

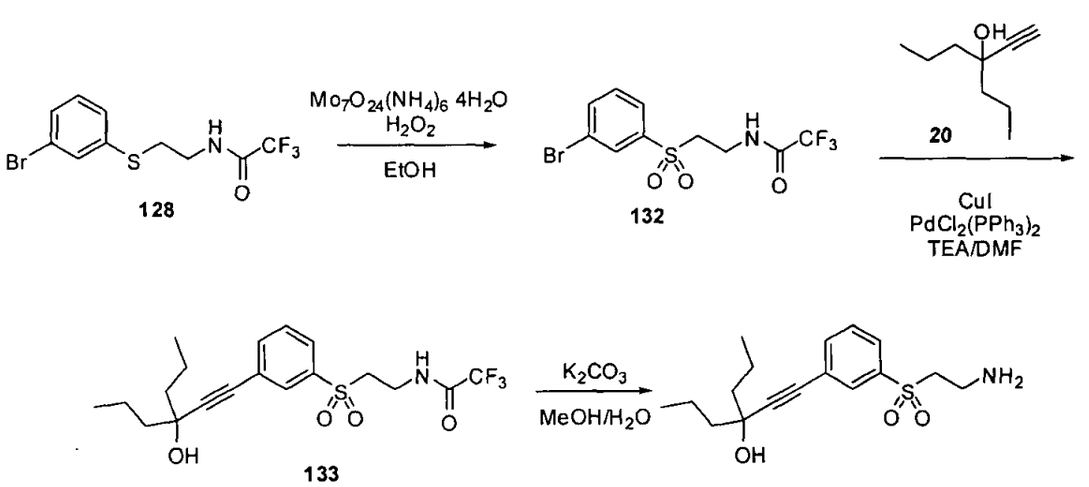
EJEMPLO 191

PREPARACIÓN DE 4-((3-(2-AMINOETILSULFONIL) FENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL



[001074] 4-((3-(2-Aminoetilsulfonil) fenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 32.

ESQUEMA 32



[001075] **Etapa 1:** A una solución del bromuro **128** (0.6 g, 1.83 mmol) en etanol (10 mL) a temperatura ambiente se agregó molibdato de amonio tetrahidrato (0.68 g, 0.55 mmol (30%)), y peróxido de hidrógeno (1.9 mL de a 30% aq solución, 18.3 mmol). La reacción se agitó durante la noche luego se detuvo con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (4 mL). El etanol fue retirado in-vacuo y el residuo se extrajo from agua con acetato de

308

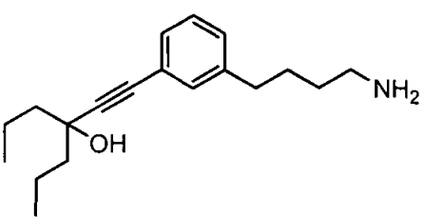
etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, con secado sobre $MgSO_4$, se efectuó filtración, se efectuó concentración in-vacuo, y se purificó por cromatografía instantánea (5-50% acetato de etilo/hexanos en gradiente), dando la sulfona **132** en forma de un sólido ceroso blanco. Rendimiento (0.615 g, 93%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.81 – 7.87 (m, 2H), 7.49 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (brs, 1H), 3.81 – 3.88 (m, 2H), 3.33 – 3.38 (m, 2H).

[001076] **Etapa 2:** El acoplamiento de Sonogashira del alquinol **20 con** sulfona **132** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **1** seguido por cromatografía instantánea (5 – 50% acetato de etilo/hexanos en gradiente) dio alquinol **133** protegido com trifluoroamida en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.515 g, 72 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 (m, 1H), 7.80 – 7.84 (m, 1H), 7.69 – 7.73 (m, 1H), 7.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (brs, 1H), 3.79 – 3.86 (m, 2H), 3.31 – 3.36 (m, 2H), 1.93 (brs, 1H), 1.64 – 1.78 (m, 4H), 1.51 – 1.64 (m, 4H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

[001077] **Etapa 3:** La desprotección de trifluoroamida-protected alquinol **133** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **1** seguido por cromatografía instantánea (0 – 10% (7N NH_3/MeOH)/diclorometano en gradiente) dio el Ejemplo **191** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0.21 g, 52%): ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) □ 7.90 – 7.92 (m, 1H), 7.78 – 7.82 (m, 1H), 7.62 – 7.64 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.20 – 3.25 (m, 2H), 3.07 – 3.15 (m, 2H), 1.81 (brs, 3H), 1.62 – 1.75 (m, 4H), 1.50 – 1.62 (m, 4H), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

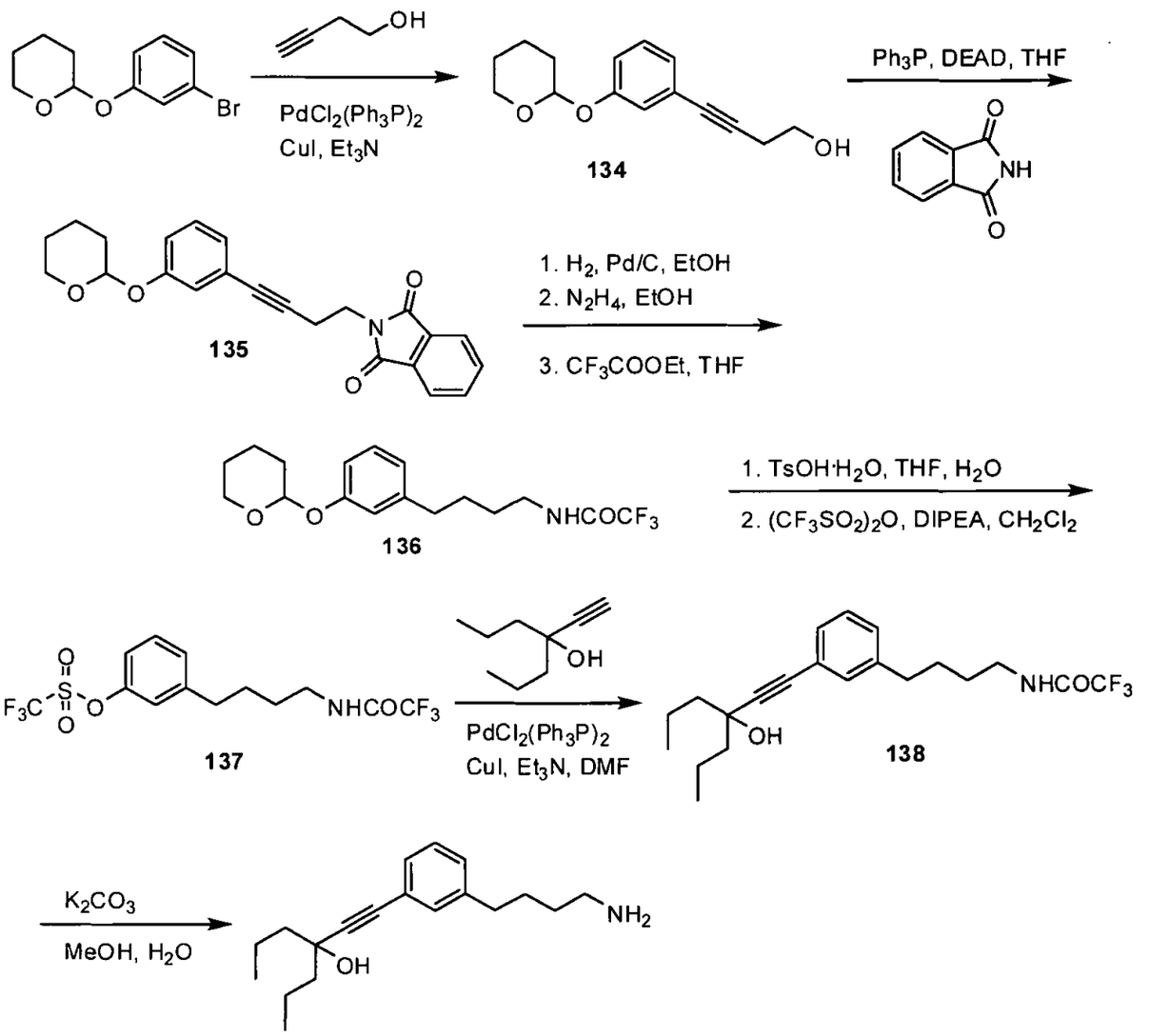
EJEMPLO 192

PREPARACIÓN DE 4-((3-(4-AMINOBUTIL) FENIL)ETINIL)HEPTAN-4-OL



[001078] 4-((3-(4-Aminobutil) fenil)etinil)heptan-4-ol se preparó siguiendo el método mostrado en el Esquema 33.

ESQUEMA 33



[001079] **Etapa 1:** El acoplamiento de Sonogashira de tetrahidropiranilbromofenol y 3-butin-1-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo **17** excepto que la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 hr para dar alcohol **134** en forma de un aceite color naranja después de purificación por cromatografía instantánea (30 a 100% EtOAc-hexanos en gradiente). Rendimiento (2.46 g, 85%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 – 7.01 (m, 3H), 5.45 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.66 – 3.75 (m, 1H), 3.48 – 3.58 (m, 3H), 2.51 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.64 – 1.90 (m, 3H), 1.44 – 1.64 (m, 3H).

[001080] **Etapa 2:** El acoplamiento de Mitsunobu Del alcohol **134** con ftalimida de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **17**, seguido por cromatografía instantánea (10 – 40% acetato de etilo/hexanos en gradiente) dio ftalimida **135** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (1.77 g, 84%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 – 7.88 (m, 2H), 7.68 – 7.73 (m, 2H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 – 7.04 (m, 1H),

6.92 – 6.97 (m, 2H), 5.36 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (ddd, *J* = 3.13, 9.6, 14.5 Hz, 1H), 3.58 (dtd, *J* = 1.2, 4.1, 11.2 Hz, 1H), 2.80 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 1.92 – 2.05 (m, 1H), 1.78 – 1.85 (m, 2H), 1.52 – 1.73 (m, 3H)

[001081] **Etapa 3.** Una solución de butinoftalimida **135** (1.00 g, 2.66 mmol) en EtOH (absoluto, 50 mL) fue desgasificada burbujeando argón por 3 min. Luego se agregó paladio sobre carbono (10%, 0.102 g), la mezcla fue desgasificada burbujeando argón por 30 sec, y luego aplicando vacío/H_2 tres veces. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno por 45 min. La mezcla fue filtrada a través de un papel de filtro para retirar el catalizador y la solución resultante de 2-(4-(3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi) fenil)butil)isoindolin-1,3-diona se usó directamente en la etapa.

[001082] La desprotección de 2-(4-(3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi) fenil)butil)isoindolin-1,3-diona con hidrazina monohidrato siguiendo el método usado en el Ejemplo **17** excepto que la mezcla de reacción se calentó a +50 °C durante 16 hrs produjo 4-(3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi) fenil)butan-1-amina en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

[001083] Protección de 4-(3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi) fenil)butan-1-amina con trifluoroacetato de etilo siguiendo el método usado en el Ejemplo **18** dio trifluoroacetamida **136** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0.72 g, 78% después de tres etapas); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (br.t, 1H), 7.12 – 7.18 (m, 1H), 6.75 – 6.83 (m 3H), 5.40 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.69 – 3.77 (m, 1H), 3.47 – 3.54 (m, 1H), 3.17 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.63 -1.90 (m, 3H), 1.40 – 1.62 (m, 7H).

[001084] **Etapa 4.** Una mezcla de THP-fenol **136** (0.72 g, 2.08 mmol), ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0.366 g) en THF:H_2O (3:1, 20 mL) se agitó a temperatura ambiente por 3.5 hr. La mezcla de reacción se trató con solución acuosa de $NaHCO_3$-salmuera, las capas fueron separadas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y se efectuó concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (10% -50% EtOAc-hexanos en gradiente) dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-(3-hidroxifenil)butil)acetamida en forma de un aceite incoloro, que fue llevado a la etapa siguiente. Rendimiento (0.438 g, 96%).

[001085] A una solución de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-(3-hidroxifenil)butil)acetamida (0.438 g, 1.68 mmol) y diisopropiletilamina (0.5 mL, 2.87 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL) se agregó una solución de trifluorometanosulfónico anhídrido (0.32 mL, 1.90 mmol) a 0 °C bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y se efectuó concentración bajo presión reducida. Se agregó EtOAc al residuo y la solución fue lavada con salmuera, con secado sobre anhidro $MgSO_4$, se efectuó filtración y el filtrado se efectuó concentración bajo presión reducida para dar triflato crudo **137** en forma de un aceite pardo claro que se usó en la etapa siguiente sin purificación

adicional. Rendimiento (0.683 g, cuant.); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (brt, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 – 7.34 (m, 3H), 3.17 (q, 6.4 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.40 – 1.60 (m, 4H).

[001086] **Etapa 5.** El acoplamiento de Sonogashira del triflato **137** y 4-etinilheptan-4-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo **177** dio el alquinol **138** en forma de un aceite parduzco después de purificación por cromatografía instantánea (5% - 40% EtOAc-hexanos en gradiente). Rendimiento (0.327 g, 51%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (brt, 1H), 7.20 – 7.34 (m, 1H), 7.13 – 7.18 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 3.17 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.38 – 1.62 (m, 12H), 0.88 (t, J = 7.6 Hz, 6H).

[001087] **Etapa 6.** La desprotección de trifluoroacetamida **138** siguiendo el método usado en el Ejemplo **1** excepto que la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3.5 hr. La purificación por cromatografía instantánea (10% - 100% 7N NH_3/MeOH/CH_2Cl_2 – CH_2Cl_2) dio el Ejemplo **192** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0.175 g, 71%); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.12 – 7.24 (m, 4H), 2.46 – 2.66 (m, 4H), 1.42 – 1.73 (m, 10H), 1.43 – 1.42 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHZ, CD_3OD), □ 142.8, 131.3, 128.8, 128.3, 128.2, 123.6, 91.9, 83.9, 70.9, 44.5, 41.2, 35.2, 32.2, 28.6, 17.6, 13.6; RP-HPLC t_R = 7.06 min, 92.5% (AUC); LC-MS m/z = 288.25 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 193

PRUEBA DE INHIBICIÓN DE ISOMERASA IN VITRO

[001088] La capacidad de los compuestos derivados de amina enlazada con alquinil fenilo para inhibir la actividad de una isomerasa del ciclo visual fue determinada aquí.

[001089] Las reacciones de inhibición de isomerasa se llevaron a cabo esencialmente como se describre (Stecher et al., J. Biol. Chem. 274:8577-85 (1999); see also Golczak et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:8162-67 (2005)). Membranas de microsoma de epitelio de pigmento de retina (RPE) bovina fueron la fuente de la isomerasa de ciclo visual.

Preparación de la membrana de microsoma RPE

[001090] Se prepararon extractos de membrana de microsoma bovina RPE de acuerdo con los métodos descritos (Golczak et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:8162-67 (2005)) y se almacenaron a -80° C. Los extractos crudos de microsoma de RPE fueron colocados en un baño de agua a 37° C y luego inmediatamente se colocaron en hielo. 50 ml de microsomas crudos RPE fueron colocados en un homogenizador de 50 ml de teflón vidrio (Fisher Scientific, catalogo No. 0841416M) sobre hielo, alimentado por un taladro de mano deWalt, y se homogenizo 10 veces sobre hielo bajo velocidad máxima. Este proceso fue repetido hasta que la solución de microsomas crudos de RPE fue homogenizada. El homogenizado fue sometido entonces a centrifugación (50.2 Ti rotor (Beckman, Fullerton, CA) 13.000 RPM, 15360

Rcf) durante 15 minutos a 4° C. el sobrenadante fue recolectado y sometido a centrifugación a 42.000 RPM (160.000 Rcf; 50.2 Ti rotor) durante 1 hora a 4° C. el sobrenadante fue eliminado y las pellas fueron suspendidas en 12 ml (volumen final) de solución regulada de MOPS 10 nM, pH 7.0. las membranas REP suspendidas en alícuotas de 5ml fueron homogenizadas en un homogenizador vidrio-vidrio (Fisher Scientific, catalogo No. K885500-0021) para alcanzar una alta homogeneidad. Las concentraciones de proteína fueron cuantificadas utilizando la prueba de proteína BCA de acuerdo con el protocolo del fabricante (Pierce, Rocfod, IL). Las preparaciones de RPE homogenizadas fueron almacenadas a -80° C.

Aislamiento de proteína de enlace de retinaldehído Apo celular humana (CRALBP)

[001091] La proteína de enlace de retinaldehído apo celular humana recombinante (CRALBP) fue clonada y expresada de acuerdo con métodos estándares en la técnica de la biología molecular (véase, Crabb et al., Protein Science 7:746-57 (1998); Crabb et al., J. Biol. Chem. 263:18688-92 (1988)). En breve, el ARN total fue preparado a partir de células confluentes ARPE19 (American Type Culture Collection, Manassas, VA), y el ADN c fue sintetizado utilizando un cebador oligo (dT)12-18, y luego se amplifico el ADN que codificaba el CRALBP hasta dos reacciones en cadena de polimerasas secuenciales (véase Crabb et al., J. Biol. Chem. 263:18688-92 (1988); Intres, et al., J. Biol. Chem. 269:25411-18 (1994); GenBank Accession No. L34219.1). El producto PCR fue sub-clonado en el vector pTrcHis2-TOPO TA de acuerdo con el protocolo del fabricante (Invitrogen Inc., Carlsbad, CA; catalogo No. K4400-01), y luego la secuencia fue confirmada de acuerdo con técnicas de secuenciamiento de nucleótidos estándar. El 6xHis marcado recombinante humano CRALBP fue expresado en células químicamente competente de E. coli One Shot top 10 (Invitrogen), y el polipéptido recombinate fue aislado a partir de lisados de células de E. coli por cromatografía de afinidad con níquel utilizando columnas de níquel (Ni) sepharose XK16-20 para HPLC (Amersham Bioscience, Pittsburgh, PA; catalogo No. 17-5268-02). La CRALBP humana marcada con 6xHis purificada fue dializada contra bis-tris-Propano (BTP) 10 mM y analizada por SDS-PAGE. El peso molecular de la CRALBP humana recombinante fue aproximadamente 39 kDal.

Prueba de isomerasa

[001092] Los compuestos derivados de amina enlazada con alquinil fenilo y los compuestos de control fueron reconstituidos en etanol a 0.1 M. Se prepararon diluciones seriadas a diez veces (10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6 M) en etanol para cada compuesto para análisis en la prueba de isomerasa.

[001093] La prueba de isomerasa fue llevada a cabo en regulador bis-tris- propano (BTP) 10 mM, pH 7,5, BSA al 0.5% (diluido en regulador BTP), pirofosfato de sodio 1 mM, 11-trans-retinol 20 µM (en etanol) y apo-CRALBP 6 µM. Los compuestos de prueba (2 µl) (dilución final 1/15 de las soluciones de dilución seriadas) fueron añadidos a la mezcla de reacción anterior a la cual se añadieron los microsomas

RPE. El mismo volumen de etanol fue añadido a la reacción de control (ausencia del compuesto de prueba). Los microsomas de RPE bovino (9 µl) (véase más arriba) fueron añadidos entonces, y las mezclas se transfirieron a 37° C para iniciar la reacción (volumen total = 150 µl). las reacciones fueron detenidas después de 30 minutos añadiendo metanol (300 µl). Se añadió heptano (300 µl), y se mezclo en la mezcla de reacción mediante una pipeta. Se extrajo el retinoide agitando las mezclas de reacción, seguido por centrifugación en una microcentrífuga. La fase orgánica superior fue transferida a viales de HPLC y luego analizadas por HPLC utilizando un sistema Agilent 1100 HPLC con columna de fase normal: SILICA (agilent Technologies, dp 5 µ, 4.6 mmX, 25 CM; el método de corrida tenía una rata de flujo de 1.5 ml/min; el volumen de inyección fue 100 µl). los componentes del solvente fueron 20% de isopropanol al 2% en EtOAc y 80% de hexano al 100%.

[001094] El área bajo la curva A318 nm representa el pico de 11-cis-retinol, el cual se calcula mediante el software Agilent Chemstation y se registra manualmente. Los valores IC50 (concentración del compuesto que da el 50% de inhibición a la formación de 11-cis-retinol in vitro) se calculan utilizando el Software GraphPad Prism® 4 (Irvine, CA). Todas las pruebas se llevaron a cabo en duplicado.

[001095] El efecto dependiente de la concentración de otros compuestos aquí descritos sobre la reacción de isomerización del retinol puede evaluarse también con un sistema de enzimas humanas recombinantes. En particular, el ensayo de isomerasa in vitro fue llevado esencialmente a cabo como lo dicen Golczak et al. 2005, PNAS 102: 8162-8167, ref. 3). Un homogenizado de células HEK293 clonadas que expresan el recombinante humano RPE65 y LRAT fueron la fuente de las enzimas visuales, y se utilizo 11-trans-retinol exógeno (aproximadamente 20 µM) como sustrato. Se añadió la CRALBP humana recombinante (80ug/ml) para potenciar la formación de 11-cis-retinol. Los 200 µl de regulador Bis-Tris fosfato (10mM, pH 7.2) como mezcla basada en la reacción también contenía 0.5% de BSA, y NaPPi. En esta prueba la reacción fue llevada a cabo a 37°C en duplicados durante una hora y fue terminada por adición de 300 µL de metanol. La cantidad de producto de reacción, 11-cis-retinol, fue medida por análisis por HPLC siguiendo la extracción con heptano de la mezcla de reacción: Las unidades de área de pico (PAU) correspondientes a 11-cis-retinol en los cromatogramas de HPLC fue registrada y las curvas dependientes de la concentración fueron analizadas mediante GraphPad Prism, en busca de los valores IC50. La habilidad de los numerosos compuestos aquí descritos para inhibir la reacción de isomerización es cuantificada y se determina su respectivo valor IC50. Las tablas más adelante resumen los valores IC50 de varios compuestos de la presente invención determinada por cualquiera de los dos métodos. La Figura 1 es una figura representativa de la determinación IC50 del compuesto del ejemplo 2. Otros valores IC50 para humanos y bovinos in vitro son provistos en las Tablas 14A y 14B.

TABLA 14A Datos de inhibición in vitro humanos

IC50 (μM)	Compuesto/ Ejemplo Número
< 0.01 μM	18,47,100,101,159,160,164,165
< 0.1 μM	1,2,3,4,5,6,11,19,21,22,24,25,27,31,32,36,37,38,39,52,57,59,69,78,80, 99,107,108,109,110,111,112,116,119,120,121,122,124,125,132,144,145,146,147,148, 149,150, 151,152,153,155,161,162,167,170,174,176,177,179,180,181,182,184,185,186,187,188,1 89,190,191,192
< 1 μM	12,26,33, 41,58,79,89,105,106, 113, 114, 115,117,118,126,128,129,149,150,154,156,157, 158, 166,168,169,178
< 10 μM	81,123,142,163,172,173,

TABLA 14 Datos de inhibición in vitro bovinos

IC_{50} (μM)	Compuesto/Ejemplo Número
≤ 1 □M	1,2,3,4,5,6,7,8,11,15,16,18,19,21,22,23,24,25,27,28,29,30,31,32,36,37,38,39, 41,42,43,44,47,48,49,50,51,52,53,54,55,57,58,59,61,67,68,69,70,72,73,74,75, 77,78,79,80,85,86,91,95,99,100,101,102,141
≤ 10 μM	9,12,13,14,17,26,33,35,40,56,60,62,63,64,,65,66,81,83,88,89,90,96,97,98,
≤ 100 μM	10,20,34,46,76,82,84,87,92,94
≤ 1000 μM	45,93

EJEMPLO 194

PRUEBA DE MURINA ISOMERASA IN VIVO

[001096] La capacidad de los derivados de amina enlazadas con alquinil fenilo para inhibir la isomerasa se determina mediante un ensayo de murina isomerasa in vivo. La breve exposición del ojo a la luz intensa ("fotoblanqueado" del pigmento visual o simplemente "blanqueado") se conoce por fotoisomerizar casi todo el 11-cis-retinal en la retina. El recubrimiento de 11-cis-retinal después del blanqueado puede ser utilizado para estimar la actividad de la isomerasa in vivo. La recuperación retardada tal como se representa por niveles más bajos de 11-cis-retinal oxima, indica la inhibición de la reacción de isomerización. Los procedimientos fueron llevados a cabo esencialmente como los describe Golczak et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:8162-67 (2005). See also Deigner et al., Science, 244: 968-71 (1989); Gollapalli et al., Biochim Biophys Acta. 1651: 93-101 (2003); Parish, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 14609-13 (1998); Radu, et al., Proc Natl Acad Sci USA 101: 5928-33 (2004).

[001097] Ratones macho CD-1 (albinos) de seis semanas de edad adaptados a la oscuridad fueron tratados oralmente con el compuesto (0.03-3 mg/kg) disuelto en 100 µl de aceite de maíz que contenía 10% de etanol (cinco animales por grupo). Los ratones fueron tratados con los compuestos derivados de alquinil fenilo descritos en los ejemplo 2, 18, 19,100 y 101. Después de 2-24 horas en la oscuridad, los ratones fueron expuestos a fotoblanqueado de 5.00 lux de luz blanca durante 10 minutos. Los ratones fueron dejados en recuperación 2 horas en la oscuridad. Luego fueron sacrificados los animales mediante inhalación de dióxido de carbono. Los retinoides fueron extraídos del ojo y se estableció la regeneración de 11-cis-retinal con diversos intervalos de tiempo.

Extracción del retinoide del ojo

[001098] Todas la etapas fueron llevada a cabo en la oscuridad con mínima iluminación de luz roja (luces bajas de cuarto oscuro y lámparas con filtros rojos para iluminación puntual según se necesitaran). (véase, Maeda et al., J. Neurochem 85:944-956, 2003; Van Hooser et al., J Biol Chem 277:19173-82, 2002). Después de que los ratones fueron sacrificados, los ojos fueron retirados inmediatamente colocados en nitrógeno líquido para almacenamiento.

[001099] Los ojos fueron colocados en 500 µL de regulador bis-tris propano (10 mM, pH-7.3) y 20 µL de 0.8 M hidroxilamina (pH-7.3). los ojos fueron cortados en pequeñas piezas con pequeñas tijeras para iris y luego homogenizados exhaustivamente a 30.000 rpm con un homogenizador mecánico (Polytron PT 1300D) en el tubo hasta que no quedo ningún tejido visible. Se añadieron 500 µL de metanol y 500 µL de heptano a cada tubo. Los tubos fueron conectados a un agitador de vórtex de manera que los contenidos fueron mezclados exhaustivamente durante 15 minutos a temperatura ambiente. La fase orgánica fue separada de la fase acuosa por centrifugación durante 10 minutos a 13 K rpm, 4° C. 240 µL de la solución de la capa superior (fase orgánica) fueron retirados y transferidos a insertos de vidrio limpios de 300 µl en viales de HPLC utilizando pipetas de vidrio y los viales fueron cerrados herméticamente.

[001100] Las muestras fueron analizadas sobre un sistema Agilen 1100HPLC con columna de fase normal; SILICA (Beckman Coutlier, dp 5 µm, 4.6 mM x 250 mM). El método de corrida fue una rata de flujo de 1.5 ml/min; los componentes del solvente son 15% de solvente 1 (isopropanol al 1% en acetato de etilo), y 85% del solvente 2 (hexanos al 100%). El volumen de carga para cada muestra es 100 µl. la longitud de onda de detección es 360 nm. El área bajo curva para la 11-cis-retinal oxima fue calculada mediante el software Agilent Chemstation y fue registrada manualmente. El procesamiento de los datos fue llevado a cabo utilizando el software Prizm.

[001101] Los ratones de control positivo (sin administración de compuesto) fueron sacrificados después de ser adaptados completamente a la oscuridad y los retinoides del ojo fueron analizados. Los ratones de control con luz (blanqueados) (sin

administración de compuestos) fueron sacrificados y los retinoides fueron aislados y analizados inmediatamente después del tratamiento con luz.

[001102] Un estudio de inhibición de isómerasa in vivo como respuesta la dosis fue llevado a cabo con los compuestos de los ejemplos 2, 18, 19, 100 y 101 (compuestos 2, 18,19, 100 y 101). Ratones macho Balb/c (8/grupo) fueron dosificados oralmente con 0.03, 0.1, 0.3, 1 y 3 mg/kg del compuesto 2-HCl, compuesto 18-HCl, compuesto 100-HCl o compuesto 101-HCl en agua estéril como solución, y fotoblanqueados durante 4 horas después de la dosificación, los animales que recibieron el compuesto 19 HCl fueron dosificados oralmente con 0.01 y 1 mg/kg del compuesto en agua estéril como solución y fotoblanqueados por 4 horas después de la dosificación. La recuperación y los análisis de retinoide fueron llevados a cabo como se describió más arriba. Los ratones de control de oscuridad fueron tratados únicamente con vehículo, sacrificados después de la adaptación completa a la oscuridad sin tratamiento con luz y luego analizados. La inhibición dependiente de la concentración de la actividad de la isomerasa a las 4 horas después de la dosificación de los compuestos 2, 18 y 19 se presenta en las Figuras 2-4. La inhibición de la recuperación de 11-cis-retinal (oxima) para los compuestos 2, 28, 19, 100 y 101 se presentan en la Figuras 5-9 respectivamente. La ED50 estimada (dosis de compuesto que da 50% de inhibición de recuperación de 11-cis-retinal (oxima)) se presenta en la Tabla 15B.

[001103] Se llevó a cabo un estudio con el transcurso del tiempo para determinar la actividad inhibitoria de la isómeras de los compuestos 2,18 y 19. Ratones machos Balb/c (4/grupo) recibieron 3 mg de compuesto 2-HCl, compuesto 18-HCl o compuesto 19-HCl (en agua) por kilogramo de peso corporal, oralmente por administración, los animales fueron entonces "fotoblanqueados" (5000 Lux de luz blanca durante 10 minutos) a 2, 4, 8, 16 y 24 horas después de la dosificación y se regresaron a la oscuridad para permitir la recuperación del contenido de 11-cis-retinal de los ojos. Los ratones fueron sacrificados 2 horas después del blanqueado, los ojos fueron enucleados, y el contenido de retinoides fue analizado por HPLC. Se presentan los resultados en las Figuras 10-12.

[001104] Un estudio de la dosis individual del ejemplo 36 (compuesto 36) fue llevado a cabo, a 1 mg/kg y 5 mg/kg de dosificación oral, 2, 4, 6 y 24 horas después del blanqueado. Los experimentos fueron llevados a cabo en ratones machos CD1. Los resultados fueron analizados por HPLC. Los resultados se presentan en las Figuras 13 (1 mg(kg) y 14 (5 mg/kg) y en la Tabla 15C. el ejemplo 36 fue inactivo a 1 mg/kg (Figura 13) y a 5 mg/kg fue aproximadamente 50% de activo a 2 y 6 horas con una recuperación completa a las 24 horas (Figura 14).

TABLA 15A

DATOS DE INHIBICIÓN IN VIVO

Ejemplo No.	% Inibición 1 mg/kg		% Inibición 5 mg/kg	
	4h	**24h**	**4h**	**24h**
2				
18				
11	0	0	17	0
8			0	0
7			49	0
19				
38	0	0	8	1
37	23	9	73	0
4	21	0	95	0
24	0	0	27	0
32	75	14		
27	7	6	65	0
28	27	0		
31	18	0		
1	3	0		
25	1	0		
26	18	0		
47	100	2		
54	67	58		
50	13	31		
51	0	0		
52	72	2		
55	16	7		
79	7	1		
81	8	3		
57	8	21		
59	31	0		
74	8	0		
80	22	0		
69	81	10		
60	10	9		
78	0	0		
61	0	0		
62	0	0		
63	11	0		
99	31	0		

TABLA 15B

DATOS DE INHIBICIÓN IN VIVO

Ejemplo #	ED50
2	.69
18	1.73
19	.33
100	.2
101	.38

TABLA 15C

DATOS DE INHIBICIÓN IN VIVO

Ejemplo #	1 mg/kg % Inhibición			5 mg/kg % Inhibición		
	2 h	6 h	24 h	2 h	6 h	24 h
36	6	5	0	46	45	0

EJEMPLO 195

PREPARACIÓN DEL SISTEMA DE CULTIVO DE CÉLULAS NEURONALES DE LA RETINA

[001105] Este ejemplo describe métodos para preparar un cultivo a largo plazo de células neuronales de retina.

[001106] Todos los compuestos y reactivos son obtenidos de Sigma Aldrich Chemical Corporation (St. Louis, MO), excepto cuando se diga lo contrario.

Cultivo de células neuronales de retina

[001107] Se obtuvieron ojos de porcino de Kapowsin Metas, Inc.(Graham, WA). Los ojos fueron enucleados y el músculo y los tejidos fueron retirados de la órbita. Los ojos son cortados a la mitad a lo largo de su ecuador y la retina neural es diseccionada desde la parte anterior del ojo en solución salina regulada, de acuerdo con métodos estándar conocidos en la técnica. Rápidamente, la retina, los cuerpos ciliares y el vítreo son diseccionados de la mitad anterior del ojo en una pieza, y la retina es desprendida suavemente del vítreo claro. Cada retina es disociada con papaína (Worthington Biochemical Corporation, Lakewood, NJ), seguido por inactivación con suero bovino fetal (FBS) y la adición de 134 unidades por ml de Kunitz de D Nasel. Las células enzimáticamente disociadas son trituradas y recogidas por centrifugación, resuspendidas en medio y el Dulbecco Eagle (DMEM) medio /F12 (Gibco BRL, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA) que contenía 25 µg/ml de insulina, 100 µg/ml de transferina, 60 µM de putrescina, 30 nM de selenio, 20 nM de progesterona, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina, 0,05 M Hepes y

10% de FBS. Las células retinales primarias disociadas fueron colocadas sobre una placa sobre poli-D-lisina y cubiertas de vidrio recubiertas de Matrigel (BD, Franklin Lakes, NJ) que son colocadas en placas de cultivo de tejidos de 24 pozos (Falcon Tissue Culture Plates, Fisher Scientific, Pittsburgh, PA).Las células se mantienen en el cultivo durante 5 días hasta un mes en 0.5 ml de medio (como se indico más arriba, excepto con solamente 1% de FBS) a 37° C y 5% de CO_2.

Análisis de inmunocitoquímica

[001108] Las células neuronales de la retina son cultivadas durante 1, 3, 6 y 8 semanas, y las células fueron analizadas por inmunohistoquímica en cada punto del tiempo. Los análisis de inmunocitoquímica se llevan a cabo de acuerdo con técnicas estándar conocidas en el arte. Los fotoreceptores de barra son identificados por marcación con un anticuerpo específico para la rodopsina (ratón monoclonal, diluido 1:500; Chemicon, Temecula, CA). Se usa un anticuerpo de neurofilamento de peso mediano (conejo policlonal NFM, diluido 1:10.000, Chemicon) para identificar las células de ganglion; un anticuerpo para la β3-tubulina (ratón monoclonal G7121, diluido 1:1000, Promega, Madison, WI) se utiliza para identificar en general las interneuronas y las células ganglionales, y los anticuerpos de la calbindina (conejo policlonal AB1778 diluido 1:250, Chemicon) y calretinina (conejo policlonal AB5054 diluido 1:5000, Chemicon) se utilizan para identificar subpoblaciones de interneuronas que expresan calbindinay calretinina en la capa nuclear interna. Rápidamente, los cultivos de células de retina son fijados con 4% de paraformaldehído (Polysciences, Inc, Warrington, PA), y/o etanol, se enjuagaron en solución salina regulada de Dulbecco (DPBS) y se incubaron en un anticuerpo primario durante 1 hora a 37° c. Las células son entonces enjuagadas con DBPS, incubadas con un anticuerpo secundario (anticuerpos secundarios conjugados con Alexa 488 o Alexa 568 (Molecular Probes, Eugene, OR)), y se enjuagaron con DPBS. Los núcleos son tenidos con 4´,6-diamidino-2-fenilindol (DAPI, Molecular Probes), y los cultivos fueron enjuagados con DPBS antes de remover las cubiertas de vidrio y montarlas sobre Fluoromount-G (Southern Biotec, Birmingham, AL) sobre laminas de vidrio para observación y análisis.

[001109] La supervivencia de las neuronas de retina madura después de tiempos variables en cultivos se indica mediante los análisis histoquímicos. Las células fotoreceptoras son identificadas utilizando un anticuerpo de rodopsina; las células ganglion son identificadas utilizando un anticuerpo NFM. Y las células amacrina y horizontales son identificadas por tinción con un anticuerpo específico para calretinina.

[001110] Los cultivos son analizados por recuento de fotoreceptores marcados con rodopsina y células de ganglion marcadas con NFM utilizando un microscopio Olimpus IX81 o CZX41 (Olympus, Tokio, Japón). Se cuentan veinte campos de visión por cada lámina con un lente objetivo 20x. se analizaron seis láminas por este

320

método para cada condición y cada experimento. Las células que no son expuestas a ningún tensor son contadas también, y las células expuestas a un tensor son normalizadas al número de células en el control.

EJEMPLO 196

EFECTO DE COMPUESTOS DERIVADOS DE ALQUINIL FENILO SOBRE LA SUPERVIVENCIA DE LAS CÉLULAS DE LA RETINA

[001111] Este ejemplo describe el uso de un sistema de cultivo de células de retina maduras que comprende un tensor celular para determinar los efectos de un compuesto derivado de alquinil fenilo sobre la viabilidad de las células de retina.

[001112] Los cultivos de células de retina son preparados como se describen en el ejemplo 195. Se añade A2E como un tensor de células de la retina. Después de cultivar las células durante una semana, se aplica un tensor químico, A2E. el A2E es diluido en etanol y se añade a los cultivos de células de retina en concentraciones de 0, 10 µM, 20µM, Y 40 µM. Los cultivos son tratados por 24 y 48 horas. El A2E es obtenido del Dr. Koji Nakanishi (Columbia University, New York City, NY) o se sintetizan de acuerdo con el método de Parish et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:14602-13 (1998)). Se añade entonces un compuesto derivado de alquinil fenilo al cultivo. A otros cultivos de células de retina, se añade un compuesto derivado de alquinil fenilo antes de la aplicación del tensor o se añade al mismo tiempo que se añade el A2E al cultivo de células de retina. Las células son mantenidas en incubadoras de cultivo de tejidos durante la duración de la tensión a 37° C y 5% de CO2. Las células son analizadas entonces por inmunocitoquimica como se describió en el ejemplo 133.

Análisis de apoptosis

[001113] Los cultivos de células retina fueron preparados como se describe en el ejemplo 195 y cultivados durante 2 semanas y luego expuestos a tensión por luz blanca a 6000 lux durante 24 horas seguidas por un periodo de descanso de 13 horas. Se construyo un dispositivo para administrar luz de manera uniforme a longitudes de onda especificadas a pozos específicos de las placas de 24 pozos. El dispositivo contenía un bulbo blanco frio fluorescente (GEP/N FC12T9/CW) conectado a una fuente de poder AC. El bulbo es montado dentro de una incubadora de cultivos de tejidos estándar. Se aplica tensión por luz blanca colocando las placas de células directamente bajo el bulbo fluorescente. Los niveles de CO2 se mantienen al 5%, la temperatura de la placa de células se mantiene a 37° C. La temperatura fue monitorizada utilizando termocuplas delgadas. Las intensidades de luz para todos los dispositivos fueron medidas y ajustadas utilizando un medidor de luz de Extech Instruments Corporation (P/N 401025; Waltham, MA). Se añade un compuesto derivado de amina enlazada con alquinil fenilo a los pozos de las placas de cultivo antes de la exposición de las células a la luz blanca y se añade a otros pozos de los

cultivos después de la exposición a la luz blanca. Para establecer la apoptosis, se ejecuta TUNEL tal como se describió aquí.

[001114] El análisis de apoptosis se lleva también a cabo después de la exposición de las células de retina a luz azul. Los cultivos de células de retina son cultivadas como se describen en el ejemplo 195. Después de cultivar las células durante 1 semana, se aplica un estrés de luz azul. La luz azul es administrada mediante una fuente de luz construida internamente que consiste de dos dispositivos de 24 (4x6) diodos emisores de luz azul (Sunbrite LED P/N SSP-O1TWB7UWB12), diseñados de tal manera que cada LED está registrado a un pozo individual de una placa desechable de 24 pozos. La primera disposición es colocada encima de una placa de 24 pozos llena de células, mientras que la segunda placa es colocada por debajo de la placa de células, permitiendo que ambos dispositivos proporciones una tensión de luz a la placa de células simultáneamente. El aparato completo es colocado dentro de una incubadora de cultivo de tejidos estándar. Los niveles de CO2 se mantienen al 5%, y la temperatura en la placa de células se mantiene a 37° C. La temperatura es monitorizada con termocuplas delgadas. La corriente para cada LED es controlada individualmente mediante un potenciómetro separado, permitiendo una salida de luz uniforme para todos los LDE. Las placas de células se exponen a 2000 lux de tensión de luz azul durante 2 horas o 48 horas, seguida por un periodo de descanso de 14 horas. Se añade un compuesto derivado de amina enlazada con alquinil fenilo a los pozos de las placas de cultivo antes de la exposición de la células a la luz azul y se añade a otros pozos de los cultivos después de la exposición a la luz azul. Para establecer la apoptosis, se ejecuta TUNEL tal como se describe aquí.

[001115] Para establecer apoptosis, se ejecuta TUNEL de acuerdo con técnicas estándar practicadas en la técnica de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Rápidamente, los cultivos de células de retina son primero fijados con paraformaldehído al 45% y luego etanol, y luego enjuagados en DPBS. Las células fijadas son incubadas con la enzima TdT (0.2 unidades/µl de concentración final) en regulador de reacción (Fermentas, Hanover, MD) combinado con Chroma-Tide Alexa568-5-dUTP (0.1 µM de concentración final) (Molecular Probes durante 1 hora a 37° C. Los cultivos son enjuagados con DPBS e incubados con anticuerpos primarios bien durante la noche a 4° C o durante una hora a 37° C. Las células son enjuagadas entonces con DPBS, incubadas con anticuerpos secundarios conjugados con Alexa 488, y enjuagados con DPBS. Los núcleos son sometidos a tinción con DAPI, y los cultivos son enjuagados con DPBS antes de retirar las cubiertas de vidrio y montarlas con Fluoromount-G sobre placas de vidrio para observación y análisis.

[001116] Los cultivos son analizados contando núcleos marcados con TUNEL utilizando un microscopio Olympus IX81 o CZX41 (Olympus, Tokyo, Japón). Se cuentan veinte campos de visión por lámina con un lente objetivo 20x. Se analizan seis cubiertas por

este método para cada condición. Las células que no son expuestas al compuesto derivado de alquinil fenilo son contadas y las células expuestas al anticuerpo son normalizadas al número de células en el control. Los datos son analizados usando la prueba t no pareada de Student.

EJEMPLO 197

MODELO DE RATÓN CON LUZ IN VIVO

[001117] Este ejemplo describe el efecto de un derivado de amina enlazada con alquinil fenilo en un modelo de daño por luz en ratón in vivo.

[001118] La exposición del ojo a luz blanca puede causar un fotodeterioro de la retina. El grado de deterioro después del tratamiento con luz puede ser evaluado midiendo el contenido de fragmentos de ADN asociados con histona citoplasmática (mono y oligonucleosoma) en el ojo (véase, por ejemplo, Wenzel et al., Prog. Retin. Eye Res. 24:275-306 (2005)).

[001119] Ratones macho Balb/c adaptados a la oscuridad (albinos, 10/grupo) son administrados con el compuesto en varias dosis (0.03, 0.1, 0.3, 1 y 3 mg/kg) o se administra solamente vehículo. Después de seis horas de dosificación los animales son sometidos al tratamiento con luz (8.000 lux de luz blanca durante 1 hora). Los ratones son sacrificados después de 40 horas de recuperación en la oscuridad y se diseccionan las retinas. Se lleva a cabo una prueba de detección de ELISA de células muertas de acuerdo con las instrucciones del fabricante (ROCHE APPLIED SCIENCE, Cell Death Detection ELISA plus Kit). Los contenidos de ADN fragmentados en las retinas son medidos para estimar la actividad protectora de la retina de los compuestos.

EJEMPLO 198

ESTUDIO ELECTRORRETINOGRÁFICO (ERG)

[001120] Este ejemplo describe la determinación del efecto de un compuesto derivado de alquino que es un modulador del ciclo visual sobre la magnitud de la respuesta ERG en ojos de ratones después de la dosificación oral de los animales con el compuesto. El nivel de respuesta ERG en los ojos se determina 18 y 66 horas después de administrar el compuesto a los animales.

[001121] Tres grupos de ratones de nueve semanas de edad (19-25 gramos), de ambos géneros (cepas C5 7BL/6, Charles River Laboratories, Wilmington, MA) son alojados a temperatura ambiente, 72 ± 4 °F, y humedad relativa de aproximadamente 25% . los animales son alojados en un ambiente con ciclo de 12 horas luz/oscuridad, tienen acceso libre a la alimentación y agua para beber y son revisados en cuanto a su estado general de salud y bienestar antes de su uso y durante el estudio. Los pesos corporales son determinados para una muestra representativa de ratones antes de la iniciación de la dosificación. El peso promedio determinado para esta

muestra se utiliza establecer la dosis para todos los ratones en el estudio.

[001122] Cada compuesto de prueba es disuelto en el solvente de control (EtOH), y se diluyo 1:10 (90 ml/900ml) en aceite de maíz (Crisco Pure Corn Oil, J.M. Smucker Company, Orrville, OH) hasta la dosis deseada (mg/kg) en el volumen deseado (-0.1mL/animal). El vehículo de control es etanol: aceite de maíz (1:10 (0.9 ml/9ml)). Las designaciones del tratamiento y las asignaciones de animales se describen en la Tabla 16.

TABLA 16

Grupo	**Ruta**	**Tratamiento**	**Dosis** (mg/kg)	**Animales**
1	oral	Ejemplo 2	0.5	4
2	oral	Ejemplo 2	1	7*
Control	oral	Vehículo	Ninguno	4

* Resultado agregado a partir de 2 estudios (n=4, n=3, respectivamente)

[001123] Los animales son dosificados una vez oralmente con el control de vehículo asignado o compuestos de prueba durante el ciclo de luz (entre 30 minutos y 3 horas 30 minutos después del comienzo del ciclo de luz). El volumen de la dosis administrada no excedió 10 mL/kg.

[001124] Los registros ERG se hacen en estados adaptados a la oscuridad y, subsecuentemente (durante el curso del mismo experimento) adaptadas a la luz. Para la respuesta adaptada a la oscuridad, los animales son alojados en un ambiente adaptado a la oscuridad durante al menos 1 hora antes del registro, comenzando al menos 30 minutos después del inicio del ciclo de luz.

[001125] A las dieciocho y sesenta horas después de la dosificación, los ratones fueron anestesiados con una mezcla de Cetamina y Xilazina (100 mg/kg y 20 mg/kg respectivamente) y colocados en un soporte de calentamiento para mantener la temperatura del núcleo corporal estable durante el curso del experimento. Las pupilas fueron dilatadas colocando una gota de 5 microlitros de solución midriática (tropicamida 0.5%) en el ojo registrado. Se coloco sobre la córnea un electrodo de lente de contacto monopolar de córnea de ratón (Mayo Corporation, INAZAWA, Aichi, Japón) y se coloco un electrodo de 12 mm de aguja de bajo perfil de referencia subcutánea (Grass Telefactor, W Warwick, RI) a media distancia desde el ojo. Se coloco un electrodo de aguja de tierra en el tallo. La recolección de datos fue tenida utilizando un sistema de registro ERG Espion E2 (Diagnosys LLC, Littleton, MA) con

el estimulador Color Dome Ganzfeld. La función de respuesta a la intensidad adaptada a la oscuridad fue determinada siguiendo un breve estimulo de luz blanca instantánea de q4 intensidades que variaba desde 0.0001 cd.s/m2 a 333 cd.s/m2. Subsecuentemente se determino la función de respuesta adaptada a la intensidad con luz completa después de un breve estimulo de luz instantánea de 9 intensidades que variaba desde 0.33 cd.s/m2 a 333 cd.s/m2. El análisis de las respuestas obtenidas fue hecho una vez desconectado. La determinación de la función intensidad-respuesta fue hecha ajustando una función sigmoide a los datos (Naka KI, Rushton WA, 1966; Naka KI, Rushton WA, 1967). Las respuestas al ERG se resumen en las Tablas 17 y 18 más abajo.

TABLA 17

RESPUESTA ERG ADAPTADA A LA OSCURIDAD

Ejemplo NNúmero	**Dosis**	**4 h**		**25 h**	
		ampl. Onda b 0.01 cd.s/m^2	**Cambio vs. control (%)**	**ampl. Onda b 0.01 cd.s/m^2**	**Cambio vs. control (%)**
	Vehículo	537*			
Ejemplo 2	0.5	265	-50.65%		
Ejemplo 2	1	32*	-94.04%	430	-19.93%**

* a promedio agregado;
** comparado con vehículo 4 horas

TABLA 18

DATOS DE RESPUESTA ERG ADAPTADOS A LUZ

Ejemplo Número	**Dosis**	**4 h**		**25 h**	
		V_{max} promedio*	**Cambio vs. control (%)**	**V_{max} promedio***	**Cambio vs. control (%)**
	Vehículo	148			
Ejemplo 2	0.5	202	36.49%		
Ejemplo 2	1	262*	77.03%	284	91.89%**

* promedio agregado;
** comparado con vehículo 4 horas

[001126] A las 4 horas post dosis, se suprimió la ERG adaptada a la oscuridad en una forma proporcional a la dosis por 2 dosis. (0.5 y 1 mg/kg) del compuesto. Ambas dosis potenciaron la respuesta ERG máxima adaptada a la luz. A las 25 horas después de la dosis, la ERG adaptada a la oscuridad se incremento significativamente a las 25 horas, permaneciendo dentro de < en 20% de los

animales tratados con el vehículo. La respuesta ERG adaptada a la luz permaneció sin potenciarse.

[001127] Un ejemplo relacionado describe la determinación del efecto de un compuesto derivado de alquino que es un modulador del ciclo visual sobre el nivel de respuesta ERG en los ojos de ratones después de la dosificación oral de los animales con el compuesto. El procedimiento experimental es el mismo que se describió en el ejemplo previo con las siguientes excepciones: se utilizaron ratones BALB/c de 12 a 16 semanas de edad (pesos corporales 16-25 gramos). Las respuestas ERG se resumen en las Tablas 19 y 20 más abajo.

TABLA 18

DATOS DE RESPUESTA ERG ADAPTADOS A LA OSCURIDAD

Ejemplo Número	**Dosis**	**4 h**		**25 h**	
		ampl. onda b 0.01 cd.s/m^2	**Cambio vs. control (%)**	**ampl. onda b 0.01 cd.s/m^2**	**Cambio vs. Control (%)**
	Vehículo	558*			
Ejemplo 19	0.2	263	-52.89%		
Ejemplo 19	0.3	107*	-80.77%	247	-55.75%**
Ejemplo 19	0.6	23	-95.92%		

* promedio agregado;
** comparado con vehículo 4 horas

TABLA 20

DATOS DE RESPUESTA ERG ADAPTADAS A LA LUZ

Ejemplo Número	**Dosis**	**4 h**		**25 h**	
		V_{max} promedio*	**Cambio vs. control (%)**	**V_{max} promedio***	**Cambio vs. control (%)**
	Vehículo	163			
Ejemplo 19	0.2	163	-0.13%		
Ejemplo 19	0.3	181	11.33%	180	10.66%
Ejemplo 19	0.6	173	6.34%		

* promedio agregado;
** comparado con vehículo 4 horas

[001128] La dosificación se tradujo en una supresión significativa y dependiente de la dosis (53% - 96%) de función de respuesta a la intensidad adaptada a la oscuridad ERG para las 3 dosis. Esto fue acompañado por un incremento relativamente

pequeño (< 15%) en V_{max} fotópico.

EJEMPLO 199

EFECTO DE UN COMPUESTO DERIVADO DE ALQUINIL FENILO EN LA REDUCCIÓN DE FLUORÓFOROS DE LIPOFUSCINA

[001129] Este ejemplo describe la capacidad de un compuesto derivado del alquinil fenilo para reducir el nivel de A2E existente en la retina de ratones así como en la prevención de la formación de A2E.

[001130] Los ojos de ratones mutantes abca-null (abca4-/-) (véase, por ejemplo Weng et al., Cell 98:13-23 (1999) tienen una acumulación incrementada de fluoróforos de lipofuscina, tales como A2E (véase, por ejemplo Karan et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:4164-69 (2005)). Los compuestos (1 mg/kg) o el vehículo son administrados diariamente durante tres meses por administración oral a ratones abca4 -/- que son de aproximadamente de 2 meses de edad. Los ratones son sacrificados después de tres meses de tratamiento. Las retinas y las RPE son extraídas para análisis de A2E.

[001131] Se llevó a cabo un experimento similar con ratones balb/c mayores (10 meses de edad). Los ratones de prueba son tratados con un mg/kg/día de compuestos durante los tres meses y los ratones de control son tratados con vehículo.

EJEMPLO 200

EFECTO DE UN COMPUESTO DERIVADO DE ALQUINIL FENILO SOBRE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR NUCLEAR RETINOIDE

[001132] La actividad del receptor nuclear retinoide esta asociada con la transducción de las señales retinoide no visuales fisiológicas, farmacológicas y toxicológicas que afectan el crecimiento, desarrollo, diferenciación y homeóstasis del tejido y los órganos.

[001133] El efecto del compuesto 4, compuesto 28 y compuesto 29 y el efecto de un agonista del receptor (RAR) del ácido retinoico (E-4-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftilenil)-1-propenil] ácido benzoico) (TTNPB), y del ácido 11-trans-retinoico (en-RA), el cual es un RAR y un agonista del receptor retinoide X (RXR), fueron estudiados sobre receptores RAR y RXR esencialmente como lo describe Achkar et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:4879-84 (1996)). Los resultados de estas pruebas se presentan en la Tabla 6. Cantidades tan grandes como 10 μM de cada uno de los compuestos 4-HCl, compuesto 28-HCl y compuesto 29-HCl no mostraron ningún efecto significativo sobre los receptores nucleares retinoides (RAR y RXR). En comparación el TTNPB y el at-RA activaron los receptores RXRα, RARα, RARβ y RAR□ tal como se esperaba (Tabla 21).

Tabla 21

327

Compuesto	RARα EC_{50} (nM)	RARβ EC_{50} (nM)	RARγ EC_{50} (nM)	RXRα EC_{50} (nM)
TTNPB	5.5 +/- 4.5	0.3 +/- 0.1	0.065 +/- 0.005	N/A
at-RA	N/A	N/A	N/A	316 +/- 57
Cmpd 4	N/D	N/D	N/D	N/D
Cmpd 28	N/D	N/D	N/D	N/D
Cmpd 29	N/D	N/D	N/D	N/D

N/D = No se detectó actividad, N/A = No aplicable

[001134] Cuando se utilizaron aquí rangos para las propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como formulas químicas, todas las combinaciones y subcombinaciones de rango y realizaciones especificas de las mismas se entienden que están incluidas.

[001135] Las diversas realizaciones descritas aquí pueden ser combinadas para proveer realizaciones adicionales. Todas las patentes de los Estados Unidos, publicaciones de solicitudes de patente de los Estados Unidos, solicitudes de patente de los Estados Unidos, patentes extranjeras, solicitudes de patentes extranjeras y publicaciones ajenas a patentes citadas en esta especificación y/o listadas en la hoja de datos de la solicitud, se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

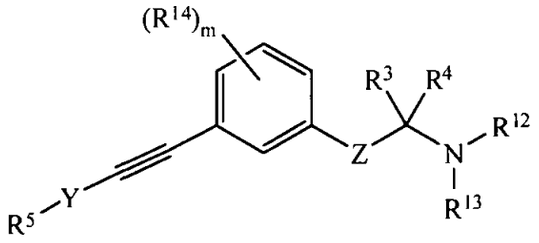
[001136] De lo anterior será evidente que, aunque sean descritos realizaciones especificas aquí para propósitos de ilustración pueden hacerse diversas modificaciones. Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de establecer, utilizando no más que experimentación de rutina, mucho equivalentes a las realizaciones especificas aquí descritas. Tales equivalentes se entiende que están abarcados por las siguientes reivindicaciones. En general, en las reivindicaciones siguientes, los términos utilizados no deberían estar constreñidos a limitar las reivindicaciones a las realizaciones específicas divulgadas en la especificación y en las reivindicaciones, sino que deberían entenderse como que incluyen todas posibles realizaciones junto con todo el alcance completo de los equivalentes a los cuales están dirigidas tales reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, las reivindicaciones no están limitadas por la divulgación.

[001137] Mientras que sean mostrado realizaciones preferidas de la presente invención y se han descrito aquí, será obvio para los expertos en la técnica que tales realizaciones se proveen únicamente a manera de ejemplo. numerosas variaciones, cambios y sustituciones serán evidentes para los expertos en la técnica sin apartarse de la invención. Debe entenderse que diversas alternativas a las realizaciones de la invención aquí descritas pueden emplearse en la práctica de la invención. Se entiende que las siguientes reivindicaciones definen el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes serán cubiertos por las mismas.

REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

1. Un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (A):



Fórmula (A)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido, estereoisómero, isómero geométrico o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

Z es un enlace, $-C(R^1)(R^2)-$, $-X-C(R^{21})(R^{22})-$, $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$, o $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^{25})(R^{26})-C(R^1)(R^2)-$, $-X-C(R^{21})(R^{22})-C(R^1)(R^2)-$, $-C(R^{32})(R^{33})-X-C(R^{21})(R^{22})-$;

X es –O-, -S-, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^{31})-$, $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=N-NR^{35})-$, o $-C(=N-OR^{35})-$;

Y es un enlace, $-C(R^{27})(R^{28})-$, o $-C(R^{27})(R^{28})-C(R^{29})(R^{30})-$;

R^1 y R^2 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{21}, R^{22}, R^{32} y R^{33} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, C_1-C_5 alquilo, o fluoroalquilo;

R^{23} y R^{24} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$; o R^{23} y R^{24} juntos forman un oxo; u opcionalmente, R^{23} y un R1 adyacente forman juntos un enlace directo para proveer un enlace doble; u opcionalmente, R^{23} y un R1 adyacente forman juntos un enlace directo, y R^{24} y un R2 adyacente forman juntos un enlace directo para proveer un enlace triple;

R^{25} y R^{26} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^{25} y R^{26} juntos forman un oxo;

R^3 y R^4 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o *Heterociclilo unido a C*; o R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^5 es alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^6 es el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo;

cada R^7 y cada R^8 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, $-C(=O)R^9$,

329

SO_2R^9, CO_2R^9, SO_2NH_2, SO_2NHR^9 o $SO_2N(R^9)_2$; o R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^9 es el mismo o diferente y cada uno es independientemente alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{12} y R^{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-C(=O)R^9$, SO_2R^9, CO_2R^9, SO_2NH_2, SO_2NHR^9 o $SO_2N(R^9)_2$; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo; y

cada R^{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o $-OR^6$;

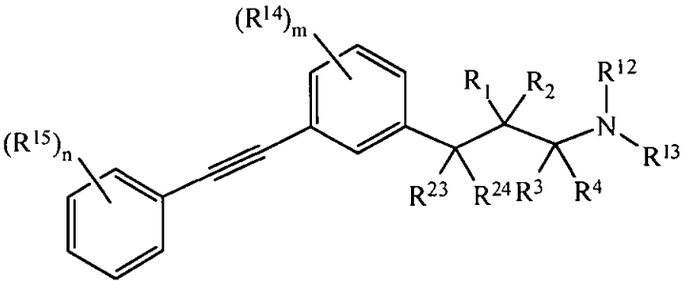
cada R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{31} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o $-OR^6$; y

R^{30} y R^{35} son cada uno independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 donde Z es $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$

3. El compuesto de la reivindicación 2 donde R^5 es arilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3 donde R^5 es fenilo, Y es un enlace y el compuesto tiene una estructura de Fórmula (B):



Fórmula (B)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido, estereoisómero, isómero geométrico o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

R^1 y R^2 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o alquilo;

cada R^6 es el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo;

cada R^7 y cada R^8 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, o $-C(=O)R^9$; o R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^9 es el mismo o diferente e independientemente alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{23} y R^{24} son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo; o R^{23} y R^{24} juntos forman un oxo;

R^{12} y R^{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o $-C(=O)R^9$; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o $-OR^6$; y

cada R^{15} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, $-OR^6$, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, arilo o aralquilo.

5. El compuesto de la reivindicación 4 donde cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno.

6. El compuesto de la reivindicación 5 donde R^1 y R^2, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

7. El compuesto de la reivindicación 6 donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno.

8. El compuesto de la reivindicación 6 donde m es 0; n es 0, 1 o 2; y cada R^{15} es independientemente alquilo, $-OR^6$ o arilo.

9. El compuesto de la reivindicación 8, donde el compuesto es seleccionado de:

3-(3-((2,6-dimetilfenil)etinil) fenil)propan-1-amina;

3-(3-((2-metoxifenil)etinil) fenil)propan-1-amina;

3-(3-(feniletinil) fenil)propan-1-amina;

3-amino-1-(3-(bifenil-3-iletinil) fenil)propan-1-ol; y

3-amino-1-(3-((2-metoxifenil)etinil) fenil)propan-1-ol.

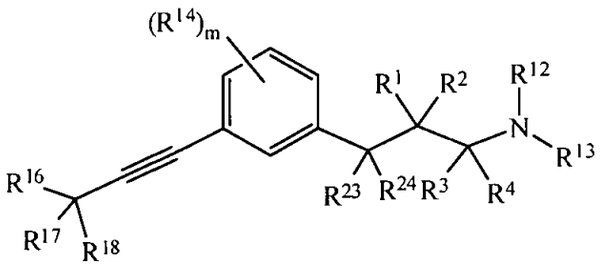
10. El compuesto de la reivindicación 3 donde R^5 es 1-naftilo o 2-naftilo.

11. El compuesto de la reivindicación 10 donde cada uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^{23} y R^{24} es hidrógeno.

12. El compuesto de la reivindicación 11 donde m es 0.

13. El compuesto de la reivindicación 12, donde el compuesto es 3-(3-(naftalen-2-iletinil) fenil)propan-1-amina.

14. El compuesto de la reivindicación 2 donde R^5 es $C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, Y es un enlace y el compuesto tiene una estructura de Fórmula (C):



Fórmula (C)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido, estereoisómero, isómero geométrico o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

R^1 y R^2 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo; o R^1 y R^2 forman un oxo;

R^3 y R^4 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R^6 es el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo;

cada R^7 y cada R^8 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, o $-C(=O)R^9$; o R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^9 es el mismo o diferente e independientemente alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$; o R^{23} y R^{24} juntos forman un oxo;

R^{12} y R^{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o $-C(=O)R^9$; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o $-OR^6$; y

cada R^{16}, R^{17} y R^{18} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, $-OR^6$, carbociclilo o arilo.

15. El compuesto de la reivindicación 14 donde cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno.

16. El compuesto de la reivindicación 15 donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

17. El compuesto de la reivindicación 16 donde m es 0, y R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno.

18. El compuesto de la reivindicación 17 donde cada uno de R^{16}, R^{17} y R^{18} es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo o arilo.

19. El compuesto de la reivindicación 18, donde el compuesto es seleccionado de:

4-(3-(3-aminopropil) fenil)but-3-in-1-ol;

5-(3-(3-aminopropil) fenil)pent-4-in-2-ol;

2-(3-(3-ciclopentilprop-1-inil) fenoxi)etanamina;

3-(3-(3,3-dimetilbut-1-inil) fenil)propan-1-amina;

3-(3-(3-fenilprop-1-inil) fenil)propan-1-amina;

3-(3-(pent-1-inil) fenil)propan-1-amina;

3-(3-(hex-1-inil) fenil)propan-1-amina;

3-amino-1-(3-(3-ciclopentilprop-1-inil) fenil)propan-1-ol;

3-amino-1-(3-(3-fenilprop-1-inil) fenil)propan-1-ol;

6-(3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)hex-5-in-1-ol;

4-(3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)but-3-in-1-ol;

3-amino-1-(3-(hept-1-inil) fenil)propan-1-ol;

3-(3-(4-fenilbut-1-inil) fenil)propan-1-amina;

3-amino-1-(3-(4-ciclopentilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol;

3-(3-(5-metoxipent-1-inil) fenil)propan-1-amina;

3-amino-1-(3-(4-fenilbut-1-inil) fenil)propan-1-ol;

6-(3-(3-aminopropil) fenil)hex-5-in-1-ol; y

3-(3-(6-metoxihex-1-inil) fenil)propan-1-amina.

20. El compuesto de la reivindicación 17 donde R^{16} es $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo, y cada uno de R^{17} y R^{18} es independientemente hidrógeno, alquilo o arilo.

21. El compuesto de la reivindicación 20, donde el compuesto es seleccionado de:

1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol;

4-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)heptan-4-ol;

5-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)nonan-5-ol;

3-(3-(3-metoxi-3-propilhex-1-inil) fenil)propan-1-amina;

1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3-metilhex-1-in-3-ol;

1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3,4-dimetilpent-1-in-3-ol;

4-(3-(3-aminopropil) fenil)-2-metilbut-3-in-2-ol;

1-(3-(3-aminopropil) fenil)hex-1-in-3-ol;

1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3,4-dimetilhex-1-in-3-ol;

3-(3-(3-metoxiprop-1-inil) fenil)propan-1-amina;

3-(3-(3-aminopropil) fenil)prop-2-in-1-ol;

1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3-tert-butil-4,4-dimetilpent-1-in-3-ol;

(*R*)-1-(3-(3-aminopropil) fenil)oct-1-in-3-ol;

(R)-1-(3-(3-aminopropil) fenil)oct-1-in-3-ol;

(*R*)-3-(3-(3-aminopropil) fenil)-1-fenilprop-2-in-1-ol;

4-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)heptan-4-ol;

4-((3-(3-amino-2,2-dimetilpropil) fenil)etinil)heptan-4-ol;

4-(3-(3-aminopropil) fenil)-2-fenilbut-3-in-2-ol;

1-(3-(3-aminopropil) fenil)-4-metilpent-1-in-3-ol;

1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3,4,4-trimetilpent-1-in-3-ol;

(R)-3-(3-(3-aminopropil) fenil)-1-fenilprop-2-in-1-ol;

1-(3-(3-aminopropil) fenil)-3-isopropil-4-metilpent-1-in-3-ol;

4-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)-2,6-dimetilheptan-4-ol;

1-(3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol;

3-(3-(3-etilpent-1-inil) fenil)propan-1-amina;

3-(3-(3-propilhex-1-inil) fenil)propan-1-amina;

3-amino-1-(3-(3-etilpent-1-inil) fenil)propan-1-ol;

3-amino-1-(3-(3-propilhex-1-inil) fenil)propan-1-ol;

3-amino-1-(3-(3-etilpent-1-inil) fenil)-2-metilpropan-1-ol;

1-(3-(3-amino-1-hidroxi-2-metilpropil) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol;

1-amino-3-(3-(3-etilpent-1-inil) fenil)propan-2-ol;

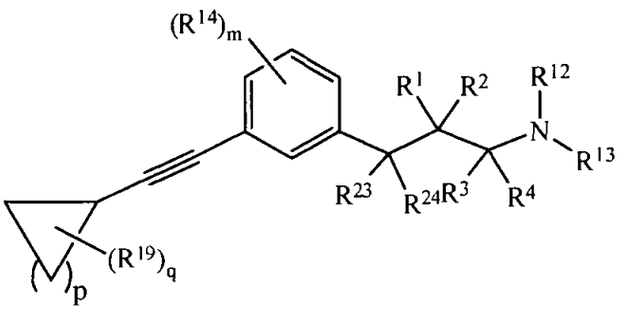
1-(3-(3-amino-2-hidroxipropil) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol;

3-amino-2-metil-1-(3-(3-propilhex-1-inil) fenil)propan-1-ol;

4-((3-(3-amino-1-hidroxi-2-metilpropil) fenil)etinil)heptan-4-ol;
4-((3-(3-amino-2-hidroxipropil) fenil)etinil)heptan-4-ol; y
1-amino-3-(3-(3-propilhex-1-inil) fenil)propan-2-ol.

22. El compuesto de la reivindicación 2 donde R^5 es carbociclilo.

23. El compuesto de la reivindicación 22 donde R^5 es cicloalquilo, Y es un enlace y el compuesto tiene una estructura de Fórmula (D):



Fórmula (D)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido, estereoisómero, isómero geométrico o prodroga del mismo, donde:
m es 0, 1, 2 o 3;
p es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9;
R^1 y R^2 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, -OR^6, -NR^7R^8 o carbociclilo; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;
R^3 y R^4 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o alquilo;
cada R^6 es el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo;
cada R^7 y cada R^8 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o -C(=O)R^9; o R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;
cada R^9 es el mismo o diferente e independientemente alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;
R^{23} y R^{24} son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo, fluoroalquilo, -OR^6, -NR^7R^8 o carbociclilo; o R^{23} y R^{24} juntos forman un oxo;
R^{12} y R^{13} son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo o -C(=O)R^9; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;
cada R^{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o -OR^6; y
cada R^{19} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, –OR^6, halo o fluoroalquilo.

24. El compuesto de la reivindicación 23 donde cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno.

25. El compuesto de la reivindicación 24 donde R^1 y R^2, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

26. El compuesto de la reivindicación 25 donde p es 3 y R^5 es ciclopentilo.

27. El compuesto de la reivindicación 25 donde p es 4, y R^5 es ciclohexilo.

28. El compuesto de la reivindicación 25 donde p es 5, y R^5 es cicloheptilo.

29. El compuesto de la reivindicación 25 donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno.

30. El compuesto de la reivindicación 29 donde m es 0.

31. El compuesto de la reivindicación 30 donde q es 0.

32. El compuesto de la reivindicación 30 donde q es 1, 2, 3, 4 o 5, y cada R^{19} es independientemente alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo.

33. El compuesto de la reivindicación 32 donde el compuesto es seleccionado de lo siguiente:
3-(3-(ciclopentiletinil) fenil)propan-1-amina;
3-(3-(ciclohexiletinil) fenil)propan-1-amina;
3-amino-1-(3-(ciclopentiletinil) fenil)propan-1-ol;
3-amino-1-(3-(ciclohexiletinil) fenil)propan-1-ol;
1-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)ciclohexanol;
1-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)-2,2,6,6-tetrametilciclohexanol;
1-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)ciclopentanol;
3-(3-(cicloheptiletinil) fenil)propan-1-amina;
3-amino-1-(3-(cicloheptiletinil) fenil)propan-1-ol;

1-amino-3-(3-(cicloheptiletinil) fenil)propan-2-ol;
1-amino-3-(3-(ciclohexiletinil) fenil)propan-2-ol;
1-amino-3-(3-(ciclopentiletinil) fenil)propan-2-ol;
1-((3-(3-amino-2-hidroxipropil) fenil)etinil)ciclopentanol;
1-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)ciclopentanol;
1-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)ciclohexanol;
1-((3-(3-amino-2-hidroxipropil) fenil)etinil)cicloheptanol;
1-((3-(3-amino-2-hidroxipropil) fenil)etinil)ciclohexanol;
1-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenil)etinil)cicloheptanol; y
1-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)cicloheptanol.

34. El compuesto de la reivindicación 23 donde R^{12} es hidrógeno, y R^{13} es $-C(=O)R^9$, donde R^9 es alquilo.

35. El compuesto de la reivindicación 34 donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno.

36. El compuesto de la reivindicación 35, donde m es 0.

37. El compuesto de la reivindicación 36, donde q es 1, 2, 3, 4 o 5, y cada R^{19} es independientemente alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo.

38. El compuesto de la reivindicación 37, donde p es 4, y R^5 es ciclohexilo.

39. El compuesto de la reivindicación 38, donde el compuesto es *N*-(3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclohexil)etinil) fenil)propil)acetamida.

40. El compuesto de la reivindicación 2 donde R^5 es heterociclilo y es un enlace.

41. El compuesto de la reivindicación 40 donde el heterociclilo puede ser sustituido opcionalmente con $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo.

42. El compuesto de la reivindicación 41 donde cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno.

43. El compuesto de la reivindicación 42 donde R^1 y R^2, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

44. El compuesto de la reivindicación 42 donde cada uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^{23} y R^{24} es hidrógeno.

45. El compuesto de la reivindicación 44 donde m es 0.

46. El compuesto de la reivindicación 45 donde el compuesto es seleccionado de lo siguiente:
4-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-ol; y
4-((3-(3-aminopropil) fenil)etinil)tetrahidro-2H-piran-4-ol.

47. El compuesto de la reivindicación 2 donde R^5 es heteroarilo y es un enlace.

48. El compuesto de la reivindicación 47 donde cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno.

49. El compuesto de la reivindicación 48 donde R^1 y R^2, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_5 alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

50. El compuesto de la reivindicación 49 donde cada uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^{23} y R^{24} es hidrógeno.

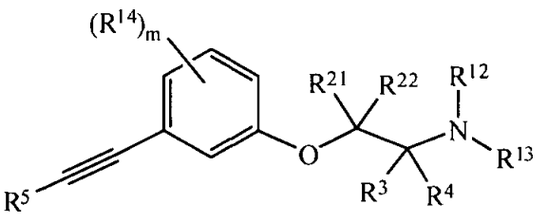
51. El compuesto de la reivindicación 50 donde m es 0.

52. El compuesto de la reivindicación 51 donde el compuesto es seleccionado de:
3-(3-(piridin-2-iletinil) fenil)propan-1-amina;
3-(3-(piridin-3-iletinil) fenil)propan-1-amina;
3-(3-(piridin-4-iletinil) fenil)propan-1-amina;

3-(3-(tiofen-2-iletinil) fenil)propan-1-amina; y

3-(3-(tiofen-3-iletinil) fenil)propan-1-amina.

53. El compuesto de la reivindicación 1 donde Z es $-O-C(R^{21})(R^{22})-$, Y es un enlace y el compuesto tiene una estructura de Fórmula (E):



Fórmula (E)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido, estereoisómero, isómero geométrico o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente hidrógeno, C_1-C_5 alquilo o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o alquilo;

R^5 es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

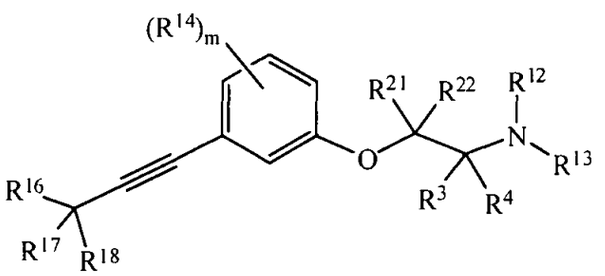
cada R^6 es el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo;

R^9 es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{12} y R^{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o $-C(=O)R^9$; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo; y

cada R^{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o $-OR^6$.

54. El compuesto de la reivindicación 53 donde R^5 es $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})-$, Y es un enlace y el compuesto tiene una estructura de Fórmula (F):



Fórmula (F)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido, estereoisómero, isómero geométrico o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente hidrógeno, C_1-C_5 alquilo o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R^6 es el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo;

R^9 es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{12} y R^{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o -C(=O)R^9; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o -OR^6; y

R^{16}, R^{17} y R^{18} son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo, -OR^6, carbociclilo o arilo.

55. El compuesto de la reivindicación 54 donde cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno.

56. El compuesto de la reivindicación 55 donde cada uno de R^{21}, R^{22}, R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo.

57. El compuesto de la reivindicación 56 donde m es 0.

58. El compuesto de la reivindicación 57 donde cada uno de R^{16}, R^{17} y R^{18} es independientemente hidrógeno, alquilo o -OR^6, donde cada R^6 es independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo.

59. El compuesto de la reivindicación 57 donde cada uno de R^{16}, R^{17} y R^{18} es independientemente hidrógeno, alquilo o arilo.

60. El compuesto de la reivindicación 58 o la reivindicación 59 donde el compuesto es seleccionado de:

4-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)heptan-4-ol;

1-(3-(2-aminoetoxi) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol;

1-(3-(2-aminoetoxi) fenil)-3-isopropil-4-metilpent-1-in-3-ol;

5-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)nonan-5-ol;

4-(3-(2-aminoetoxi) fenil)-2-metilbut-3-in-2-ol;

2-(3-(hept-1-inil) fenoxi)etanamina;

4-(3-(2-aminoetoxi) fenil)but-3-in-1-ol;

2-(3-(3-fenilprop-1-inil) fenoxi)etanamina;

2-(3-(4-metilpent-1-inil) fenoxi)etanamina;

6-(3-(2-aminoetoxi) fenil)hex-5-in-1-ol;

2-(3-(3-etilpent-1-inil) fenoxi)propan-1-amina;

2-(3-(3-propilhex-1-inil) fenoxi)propan-1-amina;

1-(3-(2-aminoetoxi) fenil)-3-etilpent-1-in-3-ol;

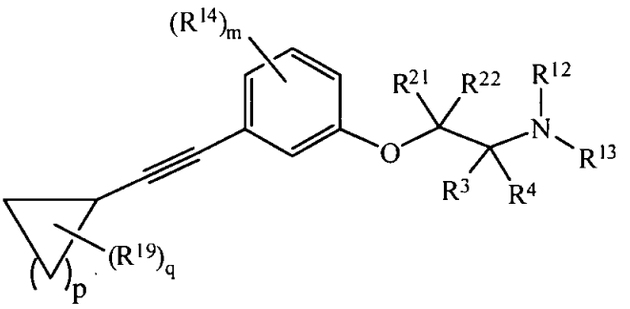
4-((3-(1-aminopropan-2-iloxi) fenil)etinil)heptan-4-ol;

2-(3-(3-etilpent-1-inil) fenoxi)etanamina; y

2-(3-(3-propilhex-1-inil) fenoxi)etanamina.

61. El compuesto de la reivindicación 53, donde R^5 es carbociclilo.

62. El compuesto de la reivindicación 61 donde R^5 es a cicloalquilo, Y es un enlace y el compuesto tiene una estructura de Fórmula (G):



Fórmula (G)

como un tautómero o una mezcla de tautómeros, o como una sal, hidrato, solvato, N-óxido, estereoisómero, isómero geométrico o prodroga del mismo, donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

p es 1, 2, 3, 4 o 5;

q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9;

R^{21} y R^{22} son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno, C_1-C_5 alquilo o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 son cada uno el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R^6 es el mismo o diferente e independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo;

R^9 es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{12} y R^{13} son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o -C(=O)R^9; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{14} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, halo, fluoroalquilo o -OR^6; y

cada R^{19} es el mismo o diferente e independientemente alquilo, –OR^6, halo o fluoroalquilo.

63. El compuesto de la reivindicación 62 donde cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno.

64. El compuesto de la reivindicación 63 donde m es 0.

65. El compuesto de la reivindicación 64 donde R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo; y R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

66. El compuesto de la reivindicación 65 donde cada uno de R^{21}, R^{22}, R^3 y R^4 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo.

67. El compuesto de la reivindicación 66 donde, q es 0 o 1, y cada R^{19} es independientemente alquilo o $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno o C_1-C_5 alquilo.

68. El compuesto de la reivindicación 67 donde el compuesto es seleccionado de:
1-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)ciclopentanol;
1-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)ciclohexanol;
2-(3-(ciclohexiletinil) fenoxi)etanamina;
1-((3-(1-aminopropan-2-iloxi) fenil)etinil)ciclopentanol;
1-((3-(1-aminopropan-2-iloxi) fenil)etinil)ciclohexanol;
1-((3-(1-aminopropan-2-iloxi) fenil)etinil)cicloheptanol;
2-(3-(cicloheptiletinil) fenoxi)etanamina;
2-(3-(cicloheptiletinil) fenoxi)propan-1-amina;
2-(3-(ciclohexiletinil) fenoxi)propan-1-amina;
2-(3-(ciclopentiletinil) fenoxi)propan-1-amina;
2-(3-(ciclopentiletinil) fenoxi)-etanamina; y
1-((3-(2-aminoetoxi) fenil)etinil)-cicloheptanol.

69. El compuesto de la reivindicación 53 donde R^5 es heterociclilo.

70. El compuesto de la reivindicación 69 donde m es 0 y cada uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno.

71. El compuesto de la reivindicación 70 donde cada uno de R^{21}, R^{22}, R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno o C_1-C_5 alquilo.

72. El compuesto de la reivindicación 71, donde el compuesto es 2-(3-(piridin-3-iletinil) fenoxi)etanamina.

73. El compuesto de la reivindicación 53, donde R^5 es arilo.

74. El compuesto de la reivindicación 73, donde el compuesto es 2-(3-(feniletinil) fenoxi)etanamina.

75. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-74.

76. Un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un IC50 de aproximadamente 1uM o o menos cuando se prueba en *vitro*, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende adicionalmente CRALBP, donde el compuesto es estable en solución por al menos 1 semana a temperatura ambiente.

77. El compuesto de la reivindicación 76, donde el compuesto inhibe la producción de 11-cis-retinol con un IC50 de aproximadamente 0.1uM o menos.

78. El compuesto de la reivindicación 76, donde el compuesto inhibe la producción de 11-cis-retinol con un IC50 de aproximadamente 0.01uM o menos.

79. Un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa que resulta en production de 11-cis retinol, donde dicha reacción de isomerasa ocurre en RPE, y donde dicho compuesto tiene un valor ED50 de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto.

80. El compuesto no retinoide de la reivindicación 79 donde el valor ED50 es medido después de administrar una dosis individual del compuesto a dicho sujeto por aproximadamente 2 horas o más.

81. El compuesto de la reivindicación 76 o 79, donde el compuesto es un compuesto alquinilo.

82. El compuesto de la reivindicación 81, donde el compuesto es un compuesto no retinoide.

83. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-82.

84. Un método de para modular el flujo de cromóforos en un ciclo retinoide que comprende introducir en un sujeto un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-82.

85. Un método para tratar una enfermedad o desorden oftálmico en un sujeto, que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de la reivindicación 83.

86. El método de la reivindicación 85 donde la enfermedad o el desorden oftálmico es degeneración macular relacionada con la edad o distrofia macular de Stargardt.

87. El método de la reivindicación 85 donde la enfermedad o el desorden oftálmico es seleccionado de desprendimiento de retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, distrofia de conos-bastoncillos, distrofia de fondo de Sorsby, neuropatía óptica, enfermedad retinal inflamatoria, retinopatía diabética, maculopatia diabética, oclusión de vasos sanguíneos retinales, retinopatía de premadurez, o lesión retinal relacionada con reperfusión isquémica, vitreoretinopatía proliferativa, distrofia retinal, neuropatía óptica hereditaria, distrofia de fondo de Sorsby, uveítis, una lesión retinal, un desorden retinal asociado con la enfermedad de Alzheimer, un desorden retinal asociado con esclerosis múltiple, un desorden retinal asociado con enfermedad de Parkinson, un desorden retinal asociado con infección viral, un desorden retinal relacionado con sobreexposición a la luz, miopía, y un desorden retinal asociado con SIDA.

88. El método de acuerdo con reivindicación 85 que resulta en una reducción reducción de pigmento de lipofuscina acumulado en el ojo del sujeto.

90. The método de acuerdo con reivindicación 88 donde el pigmento de lipofuscina es *N*-retinilidene-*N*-retinil-etanolamina (A2E).

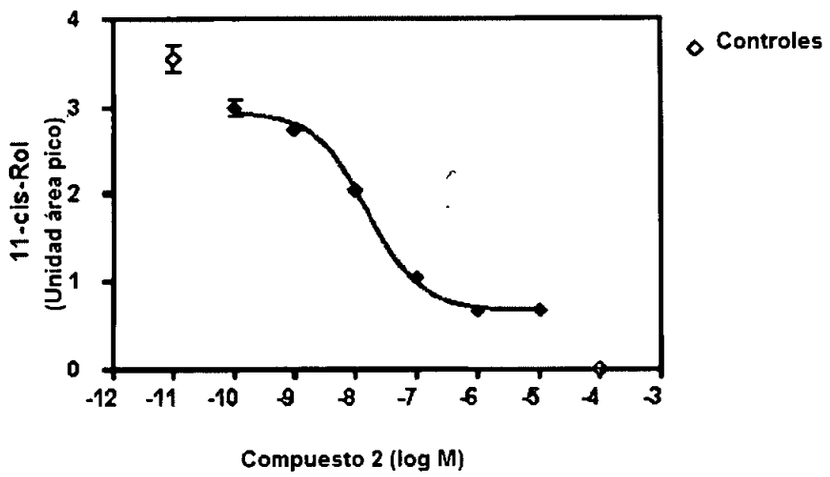

11-cis-Rol
(Unidad área pico)
4
3
2
1
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
-4
-3
Compuesto 2 (log M)
Controles

Figura 1

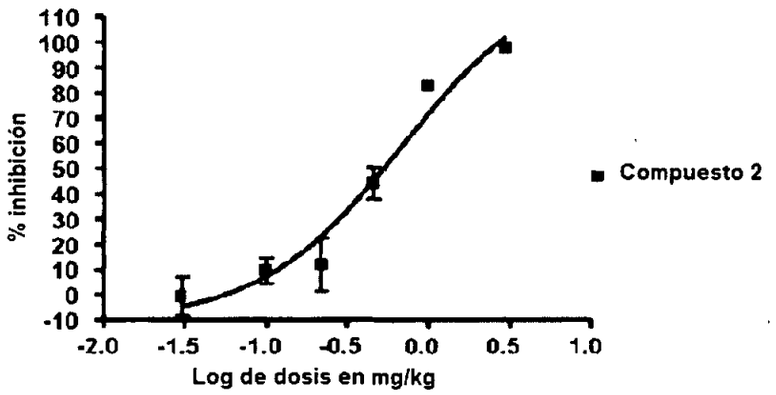

110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
% inhibición
-2.0
-1.5
-1.0
-0.5
0.0
0.5
1.0
Log de dosis en mg/kg
Compuesto 2

Figura 2

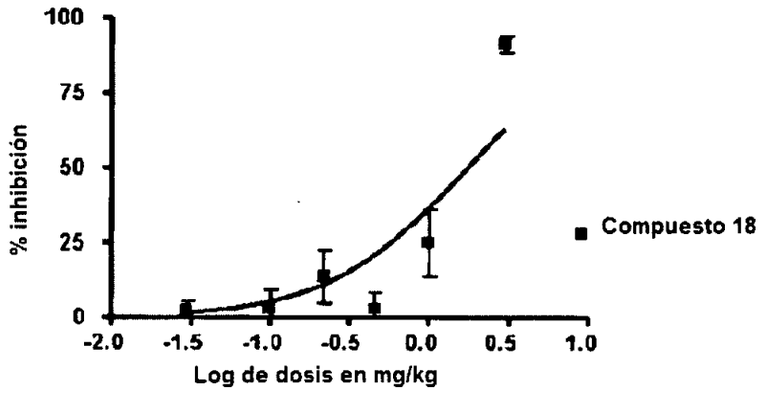

100
75
50
25
0
% inhibición
-2.0
-1.5
-1.0
-0.5
0.0
0.5
1.0
Log de dosis en mg/kg
Compuesto 18

Figura 3

347

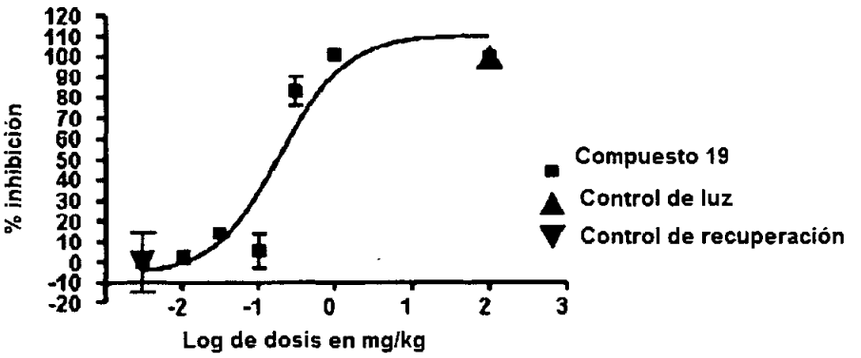

% inhibición
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-20
-2
-1
0
1
2
3
Log de dosis en mg/kg
Compuesto 19
Control de luz
Control de recuperación

Figura 4

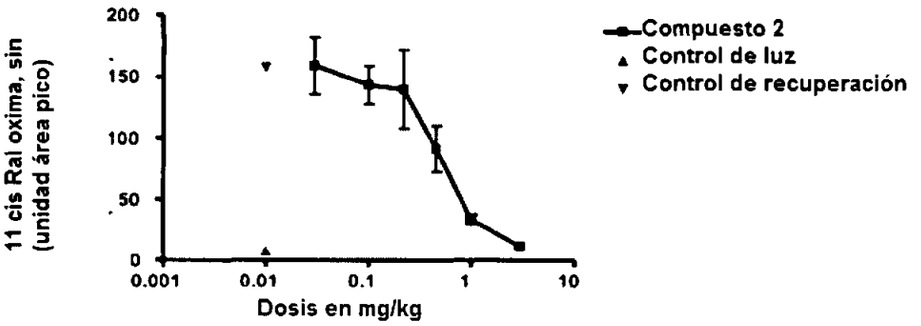

11 cis Ral oxima, sin
(unidad área pico)
200
150
100
50
0
0.001
0.01
0.1
1
10
Dosis en mg/kg
Compuesto 2
Control de luz
Control de recuperación

Figura 5

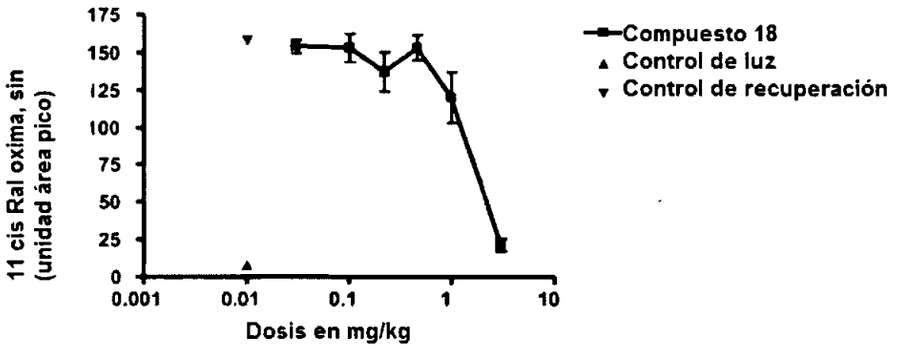

11 cis Ral oxima, sin
(unidad área pico)
175
150
125
100
75
50
25
0
0.001
0.01
0.1
1
10
Dosis en mg/kg
Compuesto 18
Control de luz
Control de recuperación

Figura 6

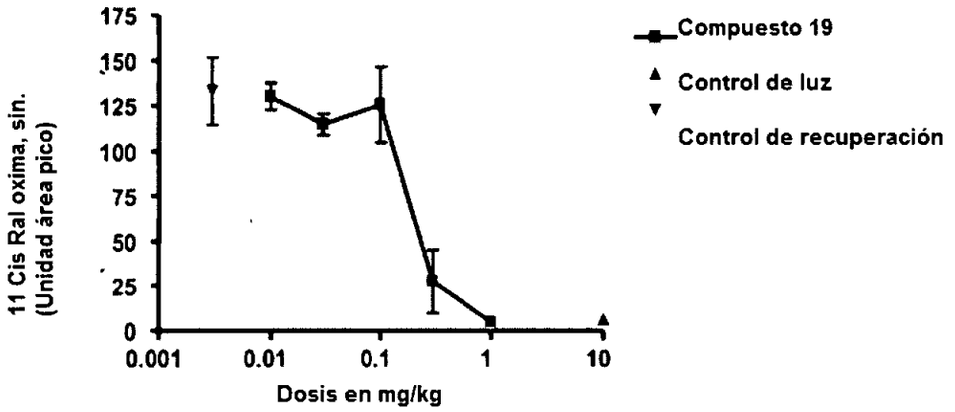

175
150
125
100
75
50
25
0
11 Cis Ral oxima, sin.
(Unidad área pico)
0.001
0.01
0.1
1
10
Dosis en mg/kg
Compuesto 19
Control de luz
Control de recuperación

Figura 7

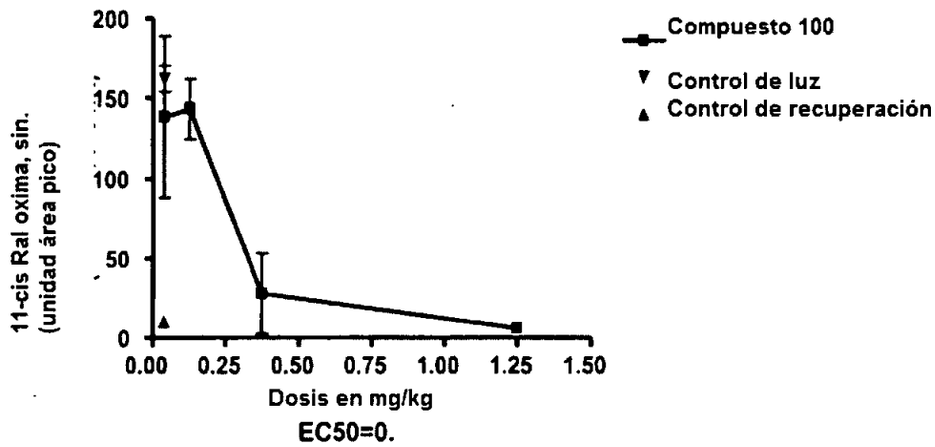

200
150
100
50
0
11-cis Ral oxima, sin.
(unidad área pico)
0.00
0.25
0.50
0.75
1.00
1.25
1.50
Dosis en mg/kg
EC50=0.
Compuesto 100
Control de luz
Control de recuperación

Figura 8

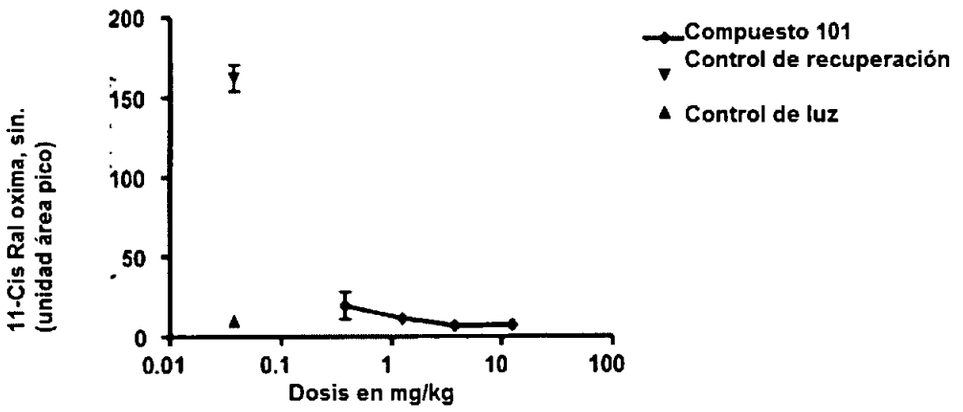

200
150
100
50
0
11-Cis Ral oxima, sin.
(unidad área pico)
0.01
0.1
1
10
100
Dosis en mg/kg
Compuesto 101
Control de recuperación
Control de luz

Figura 9

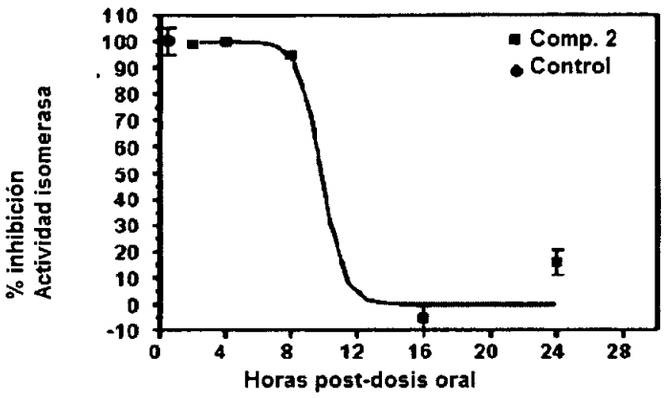

% inhibición
Actividad isomerasa
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
0
4
8
12
16
20
24
28
Horas post-dosis oral
Comp. 2
Control

Figura 10

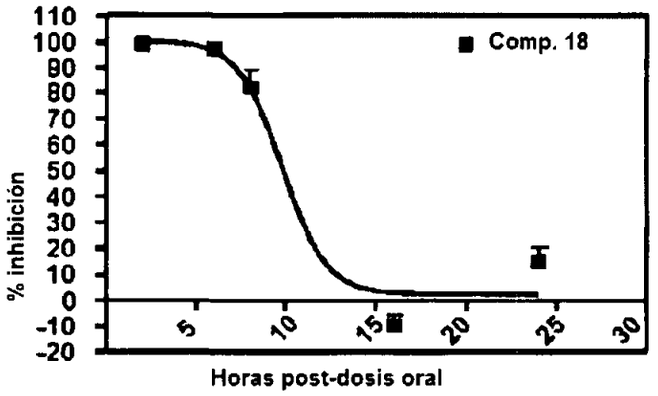

110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-20
% inhibición
5
10
15
20
25
30
Horas post-dosis oral
Comp. 18

Figura 11

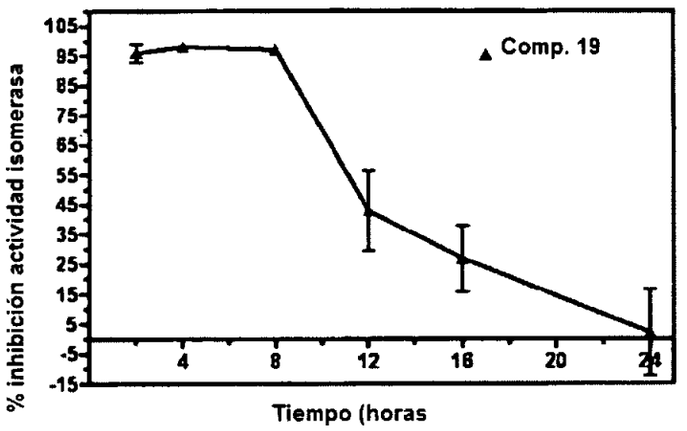
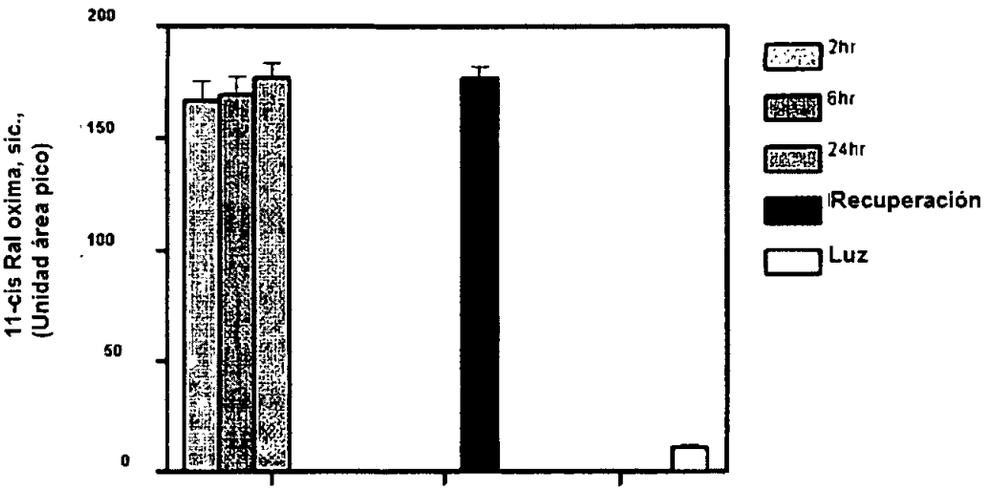
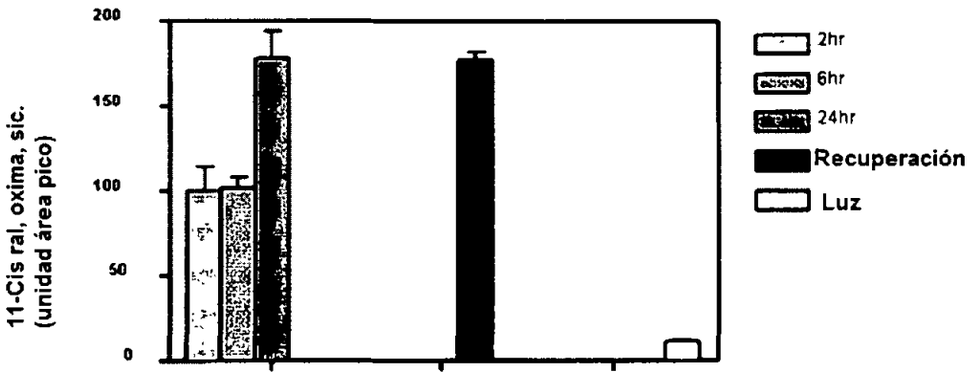

% inhibición actividad isomerasa
105
95
85
75
65
55
45
35
25
15
5
-5
-15
4
8
12
16
20
24
Tiempo (horas
Comp. 19

Figura 12



Compuesto 36, 1 mg/kg, dosificación oral individual

Figura 13



Compuesto 36, 5 mg/kg, dosificación oral individual

Figura 14

PCT/US2008/008169

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No. PCT/US 08/08169

30 JUNE 2008 (30.06.08)

International Filing Date

PCT INTERNATIONAL APPLICATION RO/US

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference *(if desired) (12 characters maximum)* 35218-716.601

Box No. I TITLE OF INVENTION

ALKYNYL PHENYL DERIVATIVE COMPOUNDS FOR TREATING OPHTHALMIC DISEASES AND DISORDERS

Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

ACUCELA, INC.
21720 23rd Drive SE
Suite 120
Bothell, WA 98021
US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

SCOTT, Ian Leslie
22906 - 111th Street Southeast
Monroe, WA 98272
US

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

WONG, Karen K.
Wilson Sonsini Goodrich & Rosati
650 Page Mill Road
Palo Alto, CA 94304-1050
US

Telephone No. 650-493-9300

Facsimile No. 650-493-6811

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office 44,409

☐ **Address for correspondence:** Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III **FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)**

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

KUKSA, Vladimir Aleksandrovich
5017 15th Avenue Northeast, Apt. 101
Seattle, WA 98121
US

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: RU

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

ORME, Mark W.
10715 Palatine Avenue North
Seattle, WA 98121
US

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

LITTLE, Thomas
18619 Northeast 100th Court
Redmond, WA 98121
US

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

GALL, Anna
20051 170th Avenue Northeast
Woodinville, WA 98121
US

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Sheet No. ...3...

Continuation of Box No. III **FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)**

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

GAGE, Jennifer
15318 62nd Place Northeast
Kenmore, WA 98028
US

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

HONG, Feng
10042 Main Street, Apt 301
Bellevue, WA 98004
US

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

This person is:
- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

This person is:
- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Supplemental Box *If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, **the space is insufficient** to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No...." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*

   (i) ***if more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors** and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;*

   (ii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication **"the States indicated in the Supplemental Box"** is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*

   (iii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, **the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America**: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*

   (iv) *if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are **further agents**: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*

   (v) *if, in Box No. VI, there are **more than three earlier applications whose priority is claimed**: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*

2. *If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in certain designated States, as an application for a patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition: in such a case, write the name or two-letter code of each designated State concerned and the indication **"patent of addition," "certificate of addition," "inventor's certificate of addition"** or **"utility certificate of addition,"** the number of the parent application or parent patent or other parent grant and the date of grant of the parent patent or other patent grant or the date of filing of the parent application (Rules 4.11(a)(iii) and 49bis.1(a) or (b)).*

3. *If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in the United States of America, as a continuation or continuation-in-part of an earlier application: in such a case, write "United States of America" or "US" and the indication **"continuation"** or **"continuation-in-part"** and the number and the filing date of the parent application (Rules 4.11(a)(iv) and 49bis.1(d)).*

Continuation of Box No. IV:

Akhavan, Ramin, Reg. No. 58,120
BAkhavan, Ramin, Reg. No. 58,120
Bacsi, Steven G., Reg. No. 50,736
Borchardt, Paul E., Reg. No. 53,999
Bresnahan, Matthew J.; Reg. No. 62, 452
Brotman, Kara A., Reg. No. 62,212
Clark, David L., Reg. No. 59,502
D'Apuzzo, Chantal M., Reg. No. 48,825
Devine, Wendy, Reg. No. 61,309
Elamrani, Samir.; Reg. No. 43,601
Eng, U.P. Peter, Reg. No. 39,666
Force, Walker R., Jr., Reg. No. 56,354
Gencarelli, Gena R.; Reg. No. 59,729
Grumbling, Matthew V.; Reg. No. 44,427
Guise, Jeffrey W.; Reg. No. 34,613
Haddach, Aubrey A.; Reg. No. 48,374
Halluin, Albert P., Reg. No. 25,227
Havranek, Kristin, Reg. No. 58,789
Hector, Richard, Reg. No. 51,796
Hostetler, Michael J.; Reg. No. 47,664
Jamroz, Megan; Reg. No. 54,196
Kepplinger, Esther M. Reg. No. 57,243
Kim, Elaine A., Reg. No. 57,613
Koh, Jennifer .; Reg. No. 56,394
Kong, Lawrence B., Reg. No. 49,043
Lake, Jason F.; Reg. No. 61,745
Langer, Matthew E., Reg. No. 36,343
Lee, Yung-Hui; Reg. No. 50,475
Lieto, Louis, Reg. No. 60,302
Mah, Angie, Reg. No. L0406
Mahaney, F. T. Alexandra; Reg. No. 37,668
Morgan, Natalie J.; Reg. No. 52,050
Munson, Peter R.; Reg. No. 43,821
Murphy, Michael, J., Reg. No. 37,404
Norviel, Vern, Reg. No. 32,483
O'Regan, Cecily Anne; Reg. No. 37,448
Orr, Elizabeth. Reg. No. 45,937
Pandharipande, Sharmila, Reg. No. 61,628
Poulos, Sabrina D., Reg. No. 62,387
Radel, Peggy; Reg. No. 57,258
Reamey, Robert, Reg. No. 50,371
Roche, Anie K.; Reg. No. 50,512
Seidel, Jeffrey J. Reg. No. 61,063
Seidenman, Kenneth, Reg. No. 58,802
Skubatch, Maya; Reg. No. 52,505
Storella, John; Reg. No. 32,944
Stretch, Mary Ann; Reg. No. 44,361
Westin, Lori P., Reg. No. 52,353
Willman, George A., Reg. No. 41,378
Witt, Eric; Reg. No. 44,408
Wong, Karen K.; Reg. No. 44,409

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request **constitutes under Rule 4.9(a), the designation** of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

☐ DE Germany **is not designated** for any kind of national protection

☐ KR Republic of Korea **is not designated** for any kind of national protection

☐ RU Russian Federation **is not designated** for any kind of national protection

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application *(day/month/year)*	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 29 June 2007 29.06.2007	60/947,321	US		
item (2)				
item (3)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) *(only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office)* identified above as:

☒ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box

* *Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):* . . . .

. . . . . .

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) *(if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used)*:

ISA / US . . . . . .

Request to use results of earlier search; reference to that search *(if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority)*:

Date *(day/month/year)* Number Country *(or regional Office)*

Box No. VIII DECLARATIONS

The following **declarations** are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) *(mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration)*: Number of declarations

☐	Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor	:
☐	Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	:
☐	Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	:
☐	Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	:
☐	Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	:

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application **contains**:

(a) **in paper form**, the following number of sheets:

request (including declaration sheets)	:	6
description (excluding sequence listing and/or tables related thereto)	:	262
claims	:	14
abstract	:	1
drawings	:	14
Sub-total number of sheets	:	297
sequence listing	:	
tables related thereto	:	
(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)		
Total number of sheets	:	297

(b) ☐ **only in computer readable form** (Section 801(a)(i))
- (i) ☐ sequence listing
- (ii) ☐ tables related thereto

(c) ☐ **also in computer readable form** (Section 801(a)(ii))
- (i) ☐ sequence listing
- (ii) ☐ tables related thereto

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the
- ☐ sequence listing: .....
- ☐ tables related thereto: .....

(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)

This international application is **accompanied** by the following item(s) *(mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item)*: — Number of items

1. ☒ fee calculation sheet	:	1
2. ☐ original separate power of attorney	:	
3. ☐ original general power of attorney	:	
4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:	:	
5. ☐ statement explaining lack of signature	:	
6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	:	
7. ☐ translation of international application into *(language)*:	:	
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:	
9. ☐ sequence listing in computer readable form *(indicate type and number of carriers)*		
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13*ter* only (and not as part of the international application)	:	
(ii) ☐ *(only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column)* additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13*ter*	:	
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column	:	
10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing *(indicate type and number of carriers)*		
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-*quater*) only (and not as part of the international application)	:	
(ii) ☐ *(only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column)* additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-*quater*)	:	
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	:	
11. ☒ other *(specify)*: PCT Transmittal	:	1

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application: English

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

Karen K. Wong
Reg. No. 44,409
Agent for the applicants



For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application: (30.06.08) IAP04Rec'd PCT 30 JUN 2008

2. Drawings:
- ☐ received:
- ☐ not received:

3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:

4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):

5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA / US

6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
8 January 2009 (08.01.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/005794 A2

(51) International Patent Classification:
C07C 215/28 (2006.01) *A61K 31/137* (2006.01)
C07C 217/48 (2006.01) *A61K 31/138* (2006.01)
C07C 217/54 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
C07C 211/27 (2006.01) *A61K 31/381* (2006.01)
C07D 213/38 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/008169

(22) International Filing Date: 30 June 2008 (30.06.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/947,321 29 June 2007 (29.06.2007) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **ACUCELA, INC.** [US/US]; 21720 23rd Drive SE, Suite 120, Bothell, WA 98021 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **SCOTT, Ian, Leslie** [US/US]; 22906 - 111th Street Southeast, Monroe, WA 98272 (US). **KUKSA, Vladimir, Aleksandrovich** [RU/US]; 5017 15th Avenue Northeast, Apt. 101, Seattle, WA 98121 (US). **ORME, Mark, W.** [US/US]; 10715 Palatine Avenue North, Seattle, WA 98121 (US). **LITTLE, Thomas** [US/US]; 18619 Northeast 100th Court, Redmond, WA 98121 (US). **GALL, Anna** [US/US]; 20051 170th Avenue Northeast, Woodinville, WA 98121 (US). **GAGE, Jennifer** [US/US]; 15318 62nd Place Northeast, Kenmore, WA 98028 (US). **HONG, Feng** [US/US]; 10042 Main Street, Apt 301, Bellevue, WA 98004 (US).

(74) Agents: **WONG, Karen, K.** et al.; Wilson Sonsini Goodrich & Rosati, 650 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94304-1050 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

WO 2009/005794 A2

(54) Title: ALKYNYL PHENYL DERIVATIVE COMPOUNDS FOR TREATING OPHTHALMIC DISEASES AND DISORDERS

(57) Abstract: Provided are alkynyl phenyl derivative compounds, pharmaceutical compositions thereof, and methods of treating ophthalmic diseases and disorders, such as age-related macular degeneration and Stargardt's Disease, using said compounds and compositions.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
8 January 2009 (08.01.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/005794 A3

(51) International Patent Classification:
A01N 29/02 (2006.01) *A61K 31/035* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/008169

(22) International Filing Date: 30 June 2008 (30.06.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/947,321 29 June 2007 (29.06.2007) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **ACUCELA, INC.** [US/US]; 21720 23rd Drive SE, Suite 120, Bothell, WA 98021 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **SCOTT, Ian, Leslie** [US/US]; 22906 - 111th Street Southeast, Monroe, WA 98272 (US). **KUKSA, Vladimir, Aleksandrovich** [RU/US]; 5017 15th Avenue Northeast, Apt. 101, Seattle, WA 98121 (US). **ORME, Mark, W.** [US/US]; 10715 Palatine Avenue North, Seattle, WA 98121 (US). **LITTLE, Thomas** [US/US]; 18619 Northeast 100th Court, Redmond, WA 98121 (US). **GALL, Anna** [US/US]; 20051 170th Avenue Northeast, Woodinville, WA 98121 (US). **GAGE, Jennifer** [US/US]; 15318 62nd Place Northeast, Kenmore, WA 98028 (US). **HONG, Feng** [US/US]; 10042 Main Street, Apt 301, Bellevue, WA 98004 (US).

(74) Agents: **WONG, Karen, K.** et al.; Wilson Sonsini Goodrich & Rosati, 650 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94304-1050 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(88) Date of publication of the international search report:
19 February 2009

(54) Title: ALKYNYL PHENYL DERIVATIVE COMPOUNDS FOR TREATING OPHTHALMIC DISEASES AND DISORDERS

(57) Abstract: Provided are alkynyl phenyl derivative compounds, pharmaceutical compositions thereof, and methods of treating ophthalmic diseases and disorders, such as age-related macular degeneration and Stargardt's Disease, using said compounds and compositions.

WO 2009/005794 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 08/08169

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A01N 29/02; A61K 31/035 (2008.04)
USPC - 514/752
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
USPC - 514/752

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC - 514/135, 745 (text search - see search terms below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PubWEST (USPT, PGPB, EPAB, JPAB) and Google Web/Patent/Scholar
Search terms: retinol, retinoid, isomerize, lipofuscin, A2E, alkyne, phenyl, pyridine, thiophene, propanolamine, RPE65, RPE, LRAT, CRALBP, macular degeneration

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4,412,856 A (Brunner et al.) 01 November 1983 (01.11.1983) col 1, Formula I, ln 25-38, ln 67; col 3, ln 40-41; col 5, Scheme A; col 8, ln 13; col 23, table entries 117,122	1-74
X	Golczak et al. Positively charged retinolds are potent and selective inhibitors of the trans-cis isomerization in the retinoid (visual) cycle. PNAS, April 2005, Vol 102 (23), pp 8162-8167, pg 8163, col 2, para 3, pg 8165, col 1, bottom para	76-82

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
03 December 2008 (03.12.2008)	17 DEC 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 08/08169

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 75 and 83-90
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
see extra sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 08/08169

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I, claims 1-74, drawn to compounds having a structure of Formula (A), etc.

Group II, claims 76-82, drawn to compounds that inhibit 11-cis-retinol production (claims 76-78) or that inhibit an isomerase reaction resulting in production of 11-cis-retinol (claims 79-82), etc.

The inventions listed as Groups I-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

It will be readily understood that the compounds of the claims of group II do not share any special technical feature with the compounds of the claims of group I, as the compounds of the claims of group II are undefined by structure, only by function, and may or may not share any special technical feature with the compounds of the claims of group I, which in and of themselves are not defined or limited by function.

Thus, the inventions listed as GroupsI-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical feature. According to PCT Rule 13.2, unity of invention exists only when the same or corresponding technical feature is shared by all claimed inventions.

In this case the first named invention that will be searched without additional fees is Group I represented by claims 1-74.

Claims 75 and 83-90 are improper multiple dependent claims because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
KAREN K. WONG
WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI
650 PAGE MILL ROAD
PALO ALTO, CA 94304-1050

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	17 DEC 2008
Applicant's or agent's file reference 35218-716.60	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US 08/08169	30 June 2008 (30.06.2008)	29 June 2007 (29.06.2007)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC(8) - A01N 29/02; A61K 31/035 (2008.04)
USPC - 514/752

Applicant ACUCELA, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US	Date of completion of this opinion	Authorized officer:
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	03 December 2008 (03.12.2008)	Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (April 2007)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 08/08169

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed.

   ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing

      ☐ contained in the international application as filed

      ☐ filed together with the international application in electronic form

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 08/08169

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 75 and 83-90

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

☒ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. 75 and 83-90 are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:
Claims 75 and 83-90 are improper multiple dependent claims because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 75 and 83-90

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 08/08169

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees the applicant has, within the appicable time limit:

   ☒ paid additional fees

   ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee

   ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid

   ☐ not paid additional fees

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is

   ☐ complied with

   ☒ not complied with for the following reasons:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I, claims 1-74, drawn to compounds having a structure of Formula (A), etc.

Group II, claims 76-82, drawn to compounds that inhibit 11-cis-retinol production (claims 76-78) or that inhibit an isomerase reaction resulting in production of 11-cis-retinol (claims 79-82), etc.

The inventions listed as Groups I-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

It will be readily understood that the compounds of the claims of group II do not share any special technical feature with the compounds of the claims of group I, as the compounds of the claims of group II are undefined by structure, only by function, and may or may not share any special technical feature with the compounds of the claims of group I, which in and of themselves are not defined or limited by function.

Thus, the inventions listed as GroupsI-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical feature. According to PCT Rule 13.2, unity of invention exists only when the same or corresponding technical feature is shared by all claimed inventions.

In this case the first named invention that will be searched without additional fees is Group I represented by claims 1-74.

Claims 75 and 83-90 are improper multiple dependent claims because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

4. Consequently, this opinion has been established in respect of the following parts of the international application:

   ☒ all parts

   ☐ the parts relating to claims Nos. _____

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 08/08169

Box No. V **Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Claims	2-52, 59, 62-68, 76-82	YES
	Claims	1, 53-58, 60-61, 69-74	NO
Inventive step (IS)	Claims	None	YES
	Claims	1-74, 76-82	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-74, 76-82	YES
	Claims	None	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1, 53-58, 60-61 and 69-74 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by US 4,412,856 A to Brunner et al. (hereinafter 'Brunner').

As for claim 1, Brunner discloses a compound having a structure of Formula (A): as a tautomer or a mixture of tautomers, or as a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, N-oxide, stereoisomer, geometric isomer or prodrug thereof, wherein: m is 0, 1, 2 or 3; Z is a bond, -C(R1)(R2)-, -X-C(R21)(R22)-, -C(R23)(R24)-C(R1) R2)-, or -C(R23)(R24)-C(R2S)(R26)-C(R1)(R2)-, -XC(R21)(R22)-C(R1)(R2)-, -C(R32) R33)-X-C(R21)(R22)-; X is -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)2-, -N(R31)-, -C(=O)-, -C(=CH2)-, -C(=N-NR35)-, or -C(=N-OR35)-; Y is a bond, -C(R27)(R28)-, or -C(R27)(R28)-C(R29)(R30)-; R1 and R2 are each independently selected from hydrogen, halogen, C1-C5 alkyl, fluoroalkyl, -OR6 or -NR7R8; or R1 and R2 together form an oxo; R21 R22, R32 and R33 are each independently selected from hydrogen, C1-C5alkyl, or fluoroalkyl; R23 and R24 are each independently selected from hydrogen, halogen, C1-C5alkyl, fluoroalkyl, -OR6, -NR7R8; or R23 and R24 together form an oxo; or optionally, R23 and an adjacent R1 together form a direct bond to provide a double bond; or optionally, R23 and an adjacent R1 together form a direct bond, and R24 and an adjacent R2 together form a direct bond to provide a triple bond; R2S and R26 are each independently selected from hydrogen, halogen, C1-C5alkyl, fluoroalkyl, -OR6 or -NR7R8; or R2S and R26 together form an oxo; R3 and R4 are each independently selected from hydrogen, alkyl, heteroalkyl, alkenyl, fluoroalkyl, aryl, heteroaryl, carbocyc1yl or C-attached heterocyclyl; or R3 and R4 together with the carbon atom to which they are attached, form a carbocyclyl or heterocyclyl; or R3 and R4 together form an imino; R5 is alkyl, heteroalkyl, alkenyl, heteroalkenyl, aryl, carbocyclyl, heteroaryl or heterocyc1yl; each R6 is the same or different and independently hydrogen or C1-C5alkyl; each R7 and each R8 are each the same or different and independently hydrogen, alkyl, carbocyclyl, heteroalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, -C(=0)R9, SO2R9, C02R9, SO2NH2, SO2NHR9 or SO2N(R9h; or R7 and R8, together with the nitrogen atom to which they are attached, form an N-heterocyclyl; each R9 is the same or different and each is independently alkyl, alkenyl, aryl, carbocyclyl, heteroaryl or heterocyclyl; R12 and R13 are the same or different and independently hydrogen, alkyl, heteroalkyl, carbocyc1yl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, -C(=0)R9, SO2R9, C02R9, SO2NH2, SO2NHR9 or SO2N(R9)2; or R12 and R13 together with the nitrogen atom to which they are attached, form an N-heterocyclyl; and each R14 is the same or different and independently alkyl, halo, fluoroalkyl or -OR6; each R27, R28, R29 and R31 are the same or different and independently hydrogen, alkyl or -OR6; and R30 and R35 are each independently hydrogen or C1-C5 alkyl (col 1, Formula (I), In 25-38, 'A is an unsubstituted...amino group...Q is a C2-C6 alkylene bridge...Y is an oxygen...atom, and Z is an unsubstituted or substituted phenyl, naphthyl, or heterocyclic radical...-Y-Q-A is in the meta-position to the ethynyl bridge'; and wherein m is 0).

As for claim 53, Brunner further discloses the compound of claim 1, wherein Z is -O-C(R21)(R22)-, Y is a bond and the compound has a structure of Formula (E): as a tautomer or a mixture of tautomers, or as a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, N-oxide, stereoisomer, geometric isomer or prodrug thereof, wherein: m is 0, 1, 2 or 3; R21 and R22 are each independently hydrogen, C1-C5 alkyl or fluoroalkyl; R3 and R4 are each the same or different and independently hydrogen or alkyl; R5 is alkyl, alkenyl, aryl, carbocyclyl, heteroaryl or heterocyclyl; each R6 is the same or different and independently hydrogen or C1-C5 alkyl; R9 is alkyl, alkenyl, aryl, carbocyclyl, heteroaryl or heterocyclyl; R12 and R13 are the same or different and independently hydrogen, alkyl or -C(=O)R9; or Rl2 and R13 together with the nitrogen atom to which they are attached, form an N-heterocyclyl; and each R14 is the same or different and independently alkyl, halo, fluoroalkyl or -OR6. (col 1, Formula (I), In 25-38, 'A is an unsubstituted...amino group...Q is a C2-C6 alkylene bridge...Y is an oxygen...atom, and Z is an unsubstituted or substituted phenyl, naphthyl, or heterocyclic radical...-Y-Q-A is in the meta-position to the ethynyl bridge').

As for claims 54-58, Brunner further teaches the compound of claim 53 wherein R5 is -C(R16)(R17)(R18)-, Y is a bond and the compound has a structure of formula (F): as a tautomer or a mixture of tautomers, or as a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, N-oxide, stereoisomer, geometric isomer or prodrug thereof, wherein: m is 0, 1, 2 or 3; R21 and R22 are each independently hydrogen, C1-C5 alkyl or fluoroalkyl; R3and R4 are each the same or different and independently hydrogen or alkyl; each R6 is the same or different and independently hydrogen or C1-C5 alkyl; R9 is alkyl, alkenyl, aryl, carbocyc1yl, heteroaryl or heterocyclyl; R12 and R13 are the same or different and independently hydrogen, alkyl or -C(=O)R9; or R12 and R13 together with the nitrogen atom to which they are attached, fonn an N-heterocyclyl; each R14 is the same or different and independently alkyl, halo, fluoroalkyl or -OR6; and R16, R17 and R18 are each the same or different and independently hydrogen, alkyl, -OR6, carbocyclyl or aryl (col 5, Scheme A, formula IX, 'alkyl'; col 8, In 13, 'alkyl is a C1-C4 alkyl radical'; col 1, In 25-38, 'A is an unsubstituted...amino group...Q is a C2...alkylene bridge').

continued in Supplemental Box

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 08/08169

Supplemental Box

In case **the space in any of the preceding boxes is not sufficient.**
Continuation of:
Box No. V 2. Citations and explanations:

As for claim 60, Brunner further teaches the compound of claim 58, wherein the compound is selected from: 4-((3-(2-aminoethoxy)phenyl)ethynyl)heptan-4-ol; 1-(3-(2-aminoethoxy)phenyl)-3-ethylpent-1-yn-3-ol; 1-(3-(2-aminoethoxy)phenyl)-3-isopropyl-4-methylpent-1-yn-3-ol; 5-((3-(2-aminoethoxy)phenyl)ethynyl)nonan-5-ol; 4-(3-(2-aminoethoxy)phenyl)-2-methylbut-3-yn-2-ol; 2-(3-(hept-1-ynyl)phenoxy)ethanamine; 4-(3-(2-aminoethoxy)phenyl)but-3-yn-1-ol; 2-(3-(3-phenylprop-1-ynyl)phenoxy)ethanamine; 2-(3-(4-methylpent-1-ynyl)phenoxy)ethanamine; 6-(3-(2-aminoethoxy)phenyl)hex-5-yn-1-ol; 2-(3-(3-ethylpent-1-ynyl)phenoxy)propan-1-amine; 2-(3-(3-propylhex-1-ynyl)phenoxy)propan-1-amine; 1-(3-(2-aminoethoxy)phenyl)-3-ethylpent-1-yn-3-ol; 4-((3-(1-aminopropan-2-yloxy)phenyl)ethynyl)heptan-4-ol; 2-(3-(3-ethylpent-1-ynyl)phenoxy)ethanamine; and 2-(3-(3-propylhex-1-ynyl)phenoxy)ethanamine (col 5, Scheme A, Formula IX, 'alkyl'; col 8, ln 13, 'alkyl is a C1-C4 alkyl radical').

As for claim 61, Brunner further teaches the compound of claim 53, wherein R5 is carbocyclyl (col 1, ln 29, 'Z is an unsubstituted or substituted phenyl').

As for claims 69-72, Brunner further teaches the compound of claim 53 wherein R5 is pyridyl, m is 0, and R3, R4, R12, R13, R21 and R22 are hydrogen and the compound is 2-(3-(pyridin-3-ylethynyl)phenoxy)ethanamine (col 3, ln 40-41, 'Z is...pyridyl,' col 1, Formula (I), ln 25-38, 'A is an unsubstituted...amino group...Q is a C2-C6 alkylene bridge...Y is an oxygen...atom...-Y-Q-A is in the meta-position to the ethynyl bridge').

As for claims 73-74, Brunner further teaches the compound of claim 53, wherein the compound is 2-(3-(phenylethynyl)phenoxy)ethanamine (col 3, ln 40-41, 'Z is...unsubstituted...phenyl,' col 1, Formula (I), ln 25-38, 'A is an unsubstituted...amino group...Q is a C2-C6 alkylene bridge...Y is an oxygen...atom...-Y-Q-A is in the meta-position to the ethynyl bridge').

Claims 2-52, 59 and 62-68 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Brunner.

As for claims 2-8, Brunner discloses the compound of claim 1, wherein Z is -OCR2CR2-, m and n are 0, Y is a bond, all R groups are hydrogen (col 1, Formula (I), ln 25-38, 'A is an unsubstituted...amino group...Q is a C2-C6 alkylene bridge...Y is an oxygen...atom') and R5 is phenyl (Z is an unsubstituted or substituted phenyl'). Brunner does not disclose that Z is -C(R23)(R24)-C(R1)(R2)-. However, the substitution of an methylene linkage for an ether linkage was well.known in the art and it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to substitute an methylene linkage for Brunner's ether linkage without undue experimentation.

As for claim 9, Brunner teaches a compound of claim 8 corresponding to the ether analog of 3-(3-(phenylethynyl)phenyl)propan-1-amine (col 1, Formula (I), ln 25-38, 'A is an unsubstituted...amino group...Q is a C2... alkylene bridge...Y is an oxygen...atom') and R5 is phenyl (col 1, ln 29, 'Z is an unsubstituted or substituted phenyl'). Brunner does not expressly disclose that the compound is selected from: 3-(3-((2,6-dimethylphenyl)ethynyl)phenyl)propan-1-amine; 3-(3-((2-methoxyphenyl)ethynyl)phenyl)propan-1-amine; 3-(3-(phenylethynyl)phenyl)propan-1-amine; 3-amino-1-(3-(biphenyl-3-ylethynyl)phenyl)propan-1-ol; and 3-amino-1-(3-((2-methoxyphenyl)ethynyl)phenyl)propan-1-ol. However, the substitution of an methylene linkage for an ether linkage was well.known in the art and it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to substitute an methylene linkage for Brunner's ether linkage without undue experimentation.

As for claim 10, Brunner further teaches the compound of claim 3 wherein R5 is 1-naphthyl or 2-naphthyl (col 1, ln 29, 'naphthyl,' further specified as alpha-naphthyl or beta-naphthyl, col 23, exemplified by compounds 117 and 122).

As for claim 11, Brunner further teaches the compound of claim 10 wherein each of R1, R2, R3, R4, R23 and R24 is hydrogen (col 3, ln 24-25, 'The alkylene bridge Q is a straight chain...e.g. 1,2-ethylene; 1,3-propylene').

As for claim 12, Brunner further teaches the compound of claim 11 wherein m is 0 (col 2, ln 13, 'R is hydrogen').

As for claim 13, Brunner teaches of a compound of claim 12, corresponding to the ether analog of 3-(3-(naphthalen-2-ylethynyl)phenyl)propan-1-amine (col 1, Formula (I), ln 25-38, 'A is an unsubstituted...amino group...Q is a C2... alkylene bridge...Y is an oxygen...atom') and R5 is naphthyl (col 1, ln 29, 'Z is naphthyl'). Brunner does not expressly disclose that the compound is 3-(3-(naphthalen-2-ylethynyl)phenyl)propan-1-amine. However, the substitution of an methylene linkage for an ether linkage was well.known in the art and it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to substitute an methylene linkage for Brunner's ether linkage without undue experimentation.

As for claims 14-17 and 20-21, Brunner teaches the compound of claim 2, wherein R5 is C(R16)(R17)(R18), Y is a bond; m is 0; R1 and R2 are hydrogen; R3 and R4 are hydrogen; R12 and R13 are hydrogen; and each R16, R17 and R18 are the same or different and independently hydrogen, alkyl, -OR6 (R6 = H), carbocyclyl or aryl (col 5, Scheme A, formula IX, 'alkyl'; col 8, ln 13, 'alkyl is a C1-C4 alkyl radical'; col 1, ln 25-38, 'A is an unsubstituted...amino group...Q is a C2...alkylene bridge'). Brunner does not teach that the compound has a structure of Formula (C), wherein the linkage is a methylene linkage (-C(R23)(R24)-). However, the substitution of an methylene linkage for an ether linkage was well.known in the art and it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to substitute an methylene linkage for Brunner's ether linkage to yield the corresponding 4-(3-(3-aminopropyl)phenyl)-2-methylbut-3-yn-2-ol without undue experimentation.

continued in next Supplemental Box

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 08/08169

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.
Continuation of:
Prior Supplemental Box:

As for claims 18, Brunner teaches the compound of claim 17 wherein R17 and R18 are independently hydrogen, alkyl, carbocyclyl or aryl (col 5, Scheme A, Formula IX, 'alkyl'; col 8, ln 13, 'alkyl is a C1-C4 alkyl radical'). Brunner does not teach that R16 must be chosen from hydrogen, alkyl, carbocyclyl or aryl. However, hydrogen, alkyl, carbocyclyl and aryl substitutions were well known in the art, and it would have been obvious to substitute hydrogen, alkyl, carbocyclyl or aryl groups for Brunner's hydroxyl group without undue experimentation.

As for claim 19, Brunner teaches the compound of claim 17 (per discussion of claim 17 above), wherein the alkynyl group is substituted by two methyl groups (col 5, Scheme A, Formula IX, 'alkyl'; col 8, ln 13, 'alkyl is a C1-C4 alkyl radical'). Brunner does not expressly teach wherein the compound is selected from: 4-(3-(3-aminopropyl)phenyl)but-3-yn-1-ol; 5-(3-(3-aminopropyl)phenyl)pent-4-yn-2-ol; 2-(3-(3-cyclopentylprop-l-ynyl)phenoxy)ethanamine; 3-(3-(3,3-dimethylbut-l-ynyl)phenyl)propan-l-amine; 3-(3-(3-phenylprop-1-ynyl)phenyl)propan-l-amine; 3-(3-(pent-1-ynyl)phenyl)propan-l-amine; 3-(3-(hex-l-ynyl)phenyl)propan-l-amine; 3-amino-l-(3-(3-cyclopentylprop-l-ynyl)phenyl)propan-l-ol;
3-amino-l-(3-(3-phenylprop-l-ynyl)phenyl)propan-l-ol; 6-(3-(3-amino-l-hydroxypropyl)phenyl)hex-5-yn-l-ol; 4-(3-(3-amino-l-hydroxypropyl)phenyl)but-3-yn-l-ol; 3-amino-l-(3-(hept-1-ynyl)phenyl)propan-l-ol; 3-(3-(4-phenylbut-l-ynyl)phenyl)propan-l-amine; 3-amino-l-(3-(4-cyclopentylbut-l-ynyl)phenyl)propan-1-ol; 3-(3-(5-methoxypent-l-ynyl)phenyl)propan-l-amine; 3-amino-l-(3-(4-phenylbut-l-ynyl)phenyl)propan-l-ol; 5 6-(3-(3-aminopropyl)phenyl)hex-5-yn-l-ol; and 3-(3-(6-methoxyhex-l-ynyl)phenyl)propan-l-amine. However, it would have been obvious to replace the hydroxyl substituent of Brunner's 2-methylbut-3-yn-2-ol compound of claim 18 by a third methyl group to yield 3-(3-(3,3-dimethylbut-l-ynyl)phenyl)propan-l-amine, as methyl groups were well known in the art, and the substitution could be arrived at without undue experimentation.

As for claim 22, Brunner further teaches the compound of claim 2 wherein R5 is carbocyclyl (col 1, ln 29, 'Z is an unsubstituted or substituted phenyl').

As for claims 23-38, Brunner teaches the compound of claim 22 wherein R5 is carbocyclyl (col 1, ln 29, 'Z is an unsubstituted or substituted phenyl'), Y is a bond, m is 0, R1, R2, R3 and R4 are hydrogen (col 1, Formula (I), ln 25-38, 'Q is a C2-C6 alkylene bridge...Y is an oxygen...atom, and Z is an...-Y-Q-A is in the meta-position to the ethynyl bridge'; R12 and R13 are hydrogen or -C(=O)R9 or R12 and R13 together with the nitrogen atom to which they are attached, form an N-heterocyclyl (col 1, ln 55-67 'A is an amino group...R1 and R2...each independently...are hydrogen...carboxyl; or together with the nitrogen atom to which they are attached, are also a 5- to 6-membered heterocyclic ring'; q is 1 and R19 is -OR6 and R6 is hydrogen (col 5, Scheme A, formula IX). Furthermore, Brunner teaches of cycloalkyl substitutions on his analogs (col 2, ln 7, 'C3-C8 cycloalkyl'). Brunner does not disclose that R5 is cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl, and the compound has a structure of Formula (D): as a tautomer or a mixture of tautomers, or as a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, N-oxide, stereoisomer, geometric isomer or prodrug thereof, wherein: p is 1, 2, 3, 4, 5 or 6 or that the compound is selected from 3-(3-(cyclopentylethynyl)phenyl)propan-l-amine; 3-(3-(cyclohexylethynyl)phenyl)propan-l-amine; 3-amino-l-(3-(cyclopentylethynyl)phenyl)propan-l-ol; 3-amino-l-(3-(cyclohexylethynyl)phenyl)propan-l-ol;
20 1-((3-(3-aminopropyl)phenyl)ethynyl)cyclohexanol; 1-(3-(3-aminopropyl)phenyl)ethynyl)-2,2,6,6-tetramethylcyclohexanol; 1-(3-(3-aminopropyl)phenyl)ethynyl)cyclopentano1; 3-(3-(cycloheptylethynyl)phenyl)propan-l-amine; 3-amino-l-(3-(cycloheptylethynyl)phenyl)propan-l-ol; l-amino-3-(3-(cycloheptylethynyl)phenyl)propan-2-ol; l-amino-3-(3-(cyclohexylethynyl)phenyl)propan-2-ol; l-amino-3-(3-(cyclopentylethynyl)phenyl)propan-2-ol; 1-(3-(3-amino-2-hydroxypropyl)phenyl)ethynyl)cyclopentanol; 1-((3-(3-amino-l-hydroxypropyl)phenyl)ethynyl)cyclohexanol; 1-(3-(3-amino-2-hydroxypropyl)phenyl)ethynyl)cycloheptanol; 1-(3-(3-amino-2-hydroxypropyl)phenyl)ethynyl)cyclohexanol; 1-((3-(3-amino-l-hydroxypropyl)phenyl)ethynyl)cycloheptanol; and 1-(3-(3-aminopropyl)phenyl)ethynyl)cycloheptanol.. However, it would be obvious to substitute the unsaturated ring of Brunner's compound by a saturated ring (ie. a cyclohexyl ring), or to join the geminal dialkyl groups of Brunner's C1-C4 dialkyl hydroxy compound of claim 19 into a ring system, as phenyl rings, geminal dialkyl and cycloaliphatic rings were known equivalents in the art and would be expected to have similar chemical and pharmacological properties.

As for claim 39, Brunner further teaches the compound of claim 38 (per discussion of claims 23-38 above) wherein the N-substitution is carboxyl (col 1, ln 67, 'carboxyl'). Brunner does not expressly disclose that the compound is N-(3-hydroxy-3-(3-(hydroxycyclohexyl)ethynyl)phenyl)propyl)acetamide. However, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to use an acetyl group as the carboxyl group, as acetyl groups were well known in the art as carboxyl groups.

As for claims 40-41, Brunner further teaches the compound of claim 2 wherein R5 is heterocyclyl and Y is a bond (col 1, Formula (I), ln 29-30, Z is an unsubstituted or substituted...heterocyclic radical'; wherein substituents R 'is hydrogen...C1-C4 alkoxy...hydroxy').

As for claim 42, Brunner further teaches the compound of claim 41 wherein each of R12 and R13 is hydrogen (col 1, Formula (I), ln 25-38, 'A is an unsubstituted...amino group').

----------continued in next Supplemental Box----------

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 08/08169

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.
Continuation of:
Prior Supplemental Box:

As for claims 43-44, Brunner further teaches the compound of claim 42 wherein R1, R2, R3 and R4 are each hydrogen (col 1, Formula (I), ln 25-38, 'Q is a C2...alkylene bridge'). Brunner does not disclose that R23 and R24 are each independently hydrogen, halogen, C1-C5 alkyl or -OR6, wherein R6 is hydrogen or C1-C5 alkyl, as Brunner's compound contains an ether linkage at the location of the claimed methylene linkage. However, the substitution of an methylene linkage for an ether linkage is well.known in the art and it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to substitute an methylene linkage for Brunner's ether linkage without undue experimentation.

As for claim 45, Brunner further teaches the compound of claim 44 wherein m is 0 (where the phenyl ring is unsubstituted, col 1, Formula (I)).

As for claim 46, Brunner further teaches the compound of claim 45 (per discussion of claim 45 above) where R5 is substituted heterocyclyl (col 1, ln 29-44, 'Z is...substituted...heterocyclic...6-membered rings containing oxygen, sulfur...as a ring member'). Brunner does not expressly disclose that the heterocyclic ring is tetrahydro-2H-thiopyran-4-ol or tetrahydro-2H-pyran-4-ol. However, tetrahydro-2H-thiopyran -4-ol and tetrahydro-2H-pyran-4-ol were well known in the art as heterocyclic substituents and it would have been obvious to incorporate them as the heterocyclic substituents in Brunner's compounds.

As for claim 47, Brunner further teaches the compound of claim 2 wherein R5 is heteroaryl and Y is a bond (col 1, Formula (I), ln 42, 'Heterocyclic ring systems Z...aromatic').

As for claim 48, Brunner further teaches the compound of claim 47 wherein each of R12 and R13 is hydrogen (col 1, ln 25, 'A is an unsubstituted...amino group').

As for claims 49-50, Brunner further teaches the compound of claim 48 wherein R1, R2, R3 and R4 are hydrogen (col 1, Formula (I), ln 25 -38, 'Q is a C2...alkylene bridge'). Brunner does not disclose that R23 and R24 are each independently hydrogen, halogen; C1-C5 alkyl or -OR6, wherein R6 is hydrogen or C1-C5 alkyl, as Brunner's compound contains an ether linkage at the location of the claimed methylene linkage. However, the substitution of an methylene linkage for an ether linkage is well.known in the art and it would be obvious to one of ordinary skill in the art to substitute an methylene linkage for Brunner's ether linkage without undue experimentation.

As for claim 51, Brunner further teaches the compound of claim 50 wherein m is 0 (where the phenyl ring is unsubstituted, col 1, Formula (I)).

As for claim 52, Brunner further teaches the compound of claim 51 (per discussion of claim 51 above) and that R5 may be thienyl or pyridyl (col 3, ln 40-41, 'Z is...thienyl...pyridyl').

As for claim 59, Brunner furthe teaches the compound of claim 57, wherein R17 and R18 are independently hydrogen, alkyl or aryl (col 5, Scheme A, Formula IX, 'alkyl'; col 8, ln 13, 'alkyl is a C1-C4 alkyl radical'). Brunner does not teach that R16 must be chosen from hydrogen, alkyl, carbocyclyl or aryl. However, hydrogen, alkyl and aryl substitutions were well known in the art, and it would have been obvious to substitute hydrogen, alkyl or aryl groups for Brunner's hydroxyl group without undue experimentation.

As for claim 62-68, Brunner further teaches the compound of claim 61, wherein R5 is carbocyclyl (per discussion of claim 61 above), Y is a bond, m is 0, R3, R4, R21 and R22 are hydrogen (col 1, Formula (I), ln 25-38, 'A is an unsubstituted...amino group...Q is a C2-C6 alkylene bridge...Y is an oxygen...atom, and Z is a unsubstituted or substituted phenyl...-Y-Q-A is ln the meta-position to the ethynyl bridge'); R12 and R13 are hydrogen or -C(=O)R9 or R12 and R13 together with the nitrogen atom to which they are attached, form an N-heterocyclyl (col 1, ln 55-67 'A is an amino group...R1 and R2...each independently...are hydrogen...carboxyl; or together with the nitrogen atom to which they are attached, are also a 5- to 6-membered heterocyclic ring'; q is 1 and R19 is -OR6 and R6 is hydrogen (col 5, Scheme A, formula IX). Furthermore, Brunner teaches of cycloalkyl substitutions on his analogs (col 2, ln 7, 'C3-C8 cycloalkyl'). .However, Brunner does not teach that R5 is cycloalkyl or that the compound is selected from: 1-(3-(2-aminoethoxy)pheny1)ethynyl)cyclopentanol; 1-(3-(2-aminoethoxy)pheny1)ethynyl)cyclohexanol; 2-(3-(cyclohexylethynyl)phenoxy)ethanamine; 1-(3-(1-aminopropan-2-yloxy)phenyl)ethynyl)cyclopentanol; 1-(3-(1-aminopropan-2-yloxy)phenyl)ethynyl)cyclohexanol; 1-((3-(1-aminopropan-2-yloxy)phenyl)ethynyl)cycloheptanol; 2-(3-(cycloheptylethynyl)phenoxy)ethanamine; 2-(3 -(cycloheptylethynyl)phenoxy)propan-1-amine; 2-(3 -(cyclohexylethynyl)phenoxy)propan-l-amine; 2-(3 -(cyclopentylethynyl)phenoxy)propan-1-amine; 2-(3-(cyclopentylethynyl)phenoxy)-ethanamine; and 1-(3-(2-aminoethoxy)phenyl)ethynyl)-cycloheptanol.. However, it would have been obvious to substitute the unsaturated ring of Brunner's compound by a saturated ring (ie. a cyclohexyl ring), or to join the geminal dialkyl groups of Brunner's C1-C4 dialkyl hydroxy compound of claim 19 into a ring system, as phenyl rings, geminal dialkyl and cycloaliphatic rings were known equivalents in the art and would be expected to have similar chemical and pharmacological properties.

----------continued in next Supplemental Box----------

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 08/08169

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.
Continuation of:
Prior Supplemental Box:

Claims 76-82 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over the article entitled "Positively charged retinoids are potent and selective inhibitors of the trans-cis isomerization in the retinoid (visual) cycle" by Golczak et al. (hereinafter 'Golczak').

As for claims 76-78, Golczak teaches a compound that inhibits 11-cis-retinol production with an IC50 of about 0.1uM or less when assayed in vitro, utilizing extract of cells that express RPE65 and LRAT, wherein the extract further comprises CRALBP (pg 8163, col 2, para 3, 'RPE microsomes...LRAT...11-cis-Ret-NH2 potently inhibited 11-cis-retinol production with IC50 = 70 nM...CRALBP'). Golczak does not disclose that the compound is stable in solution for at least about 1 week at room temperature. However, it would be obvious to one of ordinary skill in the art that a compound would be stable in solution for at least a week at room temperature, as such compounds were well known in the art, and such stability could have been determined without undue experimenation, in the absence of unexpected results.

As for claims 79-80, Golczak teaches of a compound that inhibits an isomerase reaction resulting in production of 11-cis retinol, wherein said isomerase reaction occurs in RPE, and wherein said compound has an ED50 value of 2 mg/kg or less when administered to a subject (pg 8165, col 1, bottom paragraph, 'Ret-NH2-treated animals...IC50 = 2 mg/kg for 5 h recovery'). Golczak does not disclose that the compound is a non-retinoid compound or that the compound has an ED50 value of 1 mg/kg or less when administered to a subject as a single dose for about 2 hours or longer. However, non-retinoid compounds were well known in the art and it would have been obvious to one of ordinary skill in the art that a non-retinoid compound could be capable of inhibiting an isomerase reaction resulting in production of 11-cis-retinol. Furthermore, for a shorter recovery time than 5h (e.g. 2h), it would have been obvious that the IC50 of the compound would be lower by over 2-fold and therefore the IC50 would be approximately 1 mg/kg or lower.

As for claims 81-82, Golczak further teaches the compound of claim 76 or 79 (per discussion of claims 76 and 79 above). Golczak does not disclose that the compound is a non-retinoid alkynyl compound. However, non-retinoid alkynyl compounds were well known in the art, and it would have been obvious to one of ordinary skill in the art that a non-retinoid alkynyl compound could be used to inhibit an isomerase reaction, without undue experimentation.

Claims 1-74 and 76-82 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

WONG, Karen, K.
Wilson Sonsini Goodrich & Rosati
650 Page Mill Road
Palo Alto, CA 94304-1050
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 11 August 2008 (11.08.2008)	
Applicant's or agent's file reference 35218-716.601	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US2008/008169	International filing date *(day/month/year)* 30 June 2008 (30.06.2008)
International publication date *(day/month/year)* **Not yet published**	Priority date *(day/month/year)* 29 June 2007 (29.06.2007)
Applicant ACUCELA, INC. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. *(If applicable)* The **letters "NR"** appearing in the right-hand column denote **a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau** under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. *(If applicable)***An asterisk (*)** appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes **a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b)** (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
29 June 2007 (29.06.2007)	60/947,321	US	31 July 2008 (31.07.2008)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Simin Baharlou
e-mail PT09.PCT@WIPO.INT
Telephone No. +41 22 338 74 09

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 380

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
RODRIGUEZ D` ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ACUACELA INC

REFERENCIA	Radicación No.	9 149228
	Solicitud internacional	PCT/US2008/008169
	Fecha inicio fase nacional	29/01/2010
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	10122
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 08 MAR. 2010

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

adpa11